UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1955 - N° 187

Sur le Traitement de la Pleurésie séro-fibrineuse aiguë tuberculeuse par la Butazolidine et les Corticotropes

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 5 Décembre 1955

PAR

André-Jean TAFANI

Diplômé de Médecine Tropicale

Né à CHERBOURG (Manche), le 17 Juin 1930

Examinateurs de la Thèse

MM. PIÉCHAUD, Professeur ..... *Président*

BONNIN, Professeur ..... *Juges*

MORETTI, Agrégé ..... *Juges*

FRÉOUR, Agrégé ..... *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMIE
21-23, Rue Teulère

1955

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547324_0037

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1955 - N° 187

Sur le Traitement de la Pleurésie séro-fibrineuse aiguë tuberculeuse par la Butazolidine et les Corticotropes

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 5 Novembre 1955

PAR

André-Jean TAFANI

Diplômé de Médecine Tropicale

Né à CHERBOURG (Manche), le 17 Juin 1930

Examinateurs de la Thèse

MM. PIÉCHAUD, Professeur ..... *Président*

BONNIN, Professeur ..... *Juges*

MORETTI, Agrégé ..... *Juges*

FRÉOUR, Agrégé ..... *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMIE
21-23, Rue Teulère

1955

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. Dupérié, Chelle, Portmann.
DOYEN : M. Sigalas. — **ASSESSEUR** : M. Tayeau.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. A. Mandoul, Andérodias, Rocher, Lande, Duvergey, Carles, Leuret, Péry, Charrier, Dubreuil, Cruchet, Perrens.

PROFESSEURS

	MM.
Clinique médicale	N.
—	Broustet
Clinique chirurgicale	Papin
—	Massé
Clinique d'accouchements	M. Rivière
Clinique gynécologique	Magendie
Anatomie pathologique et microscopie clinique	De Grailly
Anatomie	Dufour
Anatomie générale et histologie	Mayer
Hygiène et Clinique de la tuberculose	Piéchaud
Médecine légale et médecine du travail	Dervillée
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	Reboul
Chimie	Mesnard
Matière médicale	J. Golses
Pharmacie	Vitte
Physiologie	Fabre
Clinique médicale des maladies des enfants	Fontan
Zoologie et parasitologie	Sigalas

	MM.
Pathologie générale et expérimentale	Saric
Clinique ophtalmologique	N.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	Pouyanne
Clinique médicale et des maladies infectieuses	Aubertin
Chimie biologique et médicale	Tayeau
Physique médicale et pharmaceutique	Piffault
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	Bonnin
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	Joulia
Clinique des maladies des voies urinaires	Darget
Clinique des maladies nerveuses et mentales	Delmas-Marsalet
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	G. Portmann
Toxicologie et hygiène appliquée	Castagnou
Clinique odonto-stomatologique	Dubecq
Botanique et cryptogamie	Girard
Thérapeutique	F.-J. Traissac
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Dubarry

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL

M. Blanquet (Section Pharmacie)

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. Mahon (Obstétrique), Pautrizel (Parasitologie), Mlle Rougier (Physiologie), M. Moustardier (Bactériologie).

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie pathologique	Léger
Anatomie	Rigaud
—	Cabanie
Biochimie médicale	Neuzil
Pathologie expérimentale	Faure
Physique médicale	Duhamel

	MM.
Pharmacie (1re Section)	R. Golse
—	Romain
Pharmacie (2e Section)	Masquelier
—	Quilichini
Pharmacie (3e Section)	Cazaux

CHARGÉ DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

M. Stoll (Histologie)

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Médecine générale	Bergouignan
—	Leng-Lévy
—	Moretti
—	Lavignolle
—	Martin-Dupont
—	David-Chaussé
—	J. Rivière
Chirurgie générale	Laumonier
—	Chavannaz
—	Villar
—	Tingaud
—	Depaulis
—	Darmaillacq

	MM.
Obstétrique	Chastrusse
—	Faugère
Ophtalmologie	Bessière
—	Corcelle
Oto-rhino-laryngologie	Despons
—	M. Portmann
Dermatologie et syphiligraphie	Le Coulant
Pédiatrie et puériculture	Verger
Médecine légale et médecine du travail	L'Epée
Electro-radiologie	Lachapèle
Odonto-stomatologie	Benoit
Urologie	Lange
Neurologie et psychiatrie	Blanc
Pneumo-phtisiologie	Fréour

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.
Médecine opératoire	Laumonier
Accouchements	Chastrusse
—	Faugère
Puériculture	Verger
—	Péry
Législation pharmaceutique	Coustou
Cryptogamie	Laubie
Obstétricie sociale	Mahon
Organographie et physiologie végétale	Tempère
Chimie biologique analytique	Marquevielle
Chimie analytique	Babin
Pathologie chirurgicale	Villar
—	Chavannaz
—	Tingaud
—	Laporte
—	Darmaillacq

	MM.
Zoologie pharmaceutique	Bailenger
Physiologie	Benelli
Toxicologie et Hygiène	Mlle Larcebau
Phytopharmacie	Cortesi
Droit médical international	Auby
Médecine légale	L'Epée
Séméiologie médicale	Lavignolle
Séméiologie chirurgicale	Depaulis
Embryologie	Stoll
Pathologie médicale	Bergouignan
—	Lévy
—	Moretti
—	David-Chaussé
—	Rivière
—	Martin-Dupont

Le Secrétaire principal de la Faculté : Gayraud.

Par délibération du 5août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

A MON PÈRE — A MA MÈRE

Faible témoignage de mon affection et de ma reconnaissance, cet ouvrage est le fruit de vos efforts et de vos sacrifices.

A MES GRANDS-PARENTS MATERNELS

En gage de mon affection.

A Monsieur Charles BOUVIER

Chevalier de la Légion d'Honneur

MON ONCLE ET PARRAIN

En témoignage de mon affectueuse admiration.

A LA MÉMOIRE DE MA SŒUR

A LA MÉMOIRE
DE MES GRANDS-PARENTS PATERNELS

AUX MIENS

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A MES CAMARADES DE L'ÉCOLE
DE SANTÉ NAVALE ET COLONIALE

A Monsieur le Docteur Y. HÉBRAUD

Médecin en Chef de deuxième classe de la Marine E.R.
Pneumo-Phtisiologue des Hôpitaux de la Marine
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a aidé de ses précieux conseils.

Qu'il nous permette de lui exprimer ici notre respectueuse gratitude.

A Monsieur le Docteur R. BRUEL

Médecin Principal de la Marine
Pneumo-Phtisiologue des Hôpitaux de la Marine

Avec notre respectueuse reconnaissance pour l'accueil bienveillant que nous avons reçu dans son service.

AU SERVICE DE PNEUMO-PHTISIOLOGIE
DE L'HOPITAL MARITIME DE TOULON

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ
ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A NOS PROFESSEURS DE L'ÉCOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE
ET DES TROUPES COLONIALES

A Monsieur le Médecin Général de 1re classe TABET

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes Coloniales
Spécialiste des Hôpitaux Maritimes
Commandeur de la Légion d'Honneur
Commandeur de l'Ordre de la Santé Publique
Officier du Mérite Maritime

A Monsieur le Médecin en Chef de 1re classe
de la Marine CONSTANS

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes Coloniales
Spécialiste des Hôpitaux Maritimes
Officier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre 1939-1945

A NOS JUGES

Monsieur le Docteur P. FRÉOUR

Agrégé de Pneumo-Phtisiologie
Médecin Phtisiologue des Hôpitaux

Monsieur le Docteur G. MORETTI

Agrégé de Médecine Générale
Médecin des Hôpitaux
Médecin des Hôpitaux Maritimes
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre 1939-1945
Mérite de l'Afrique Noire
Chevalier de l'Étoile d'Anjouan

Monsieur le Professeur H. BONNIN

Professeur de Médecine Tropicale
et de Clinique des Maladies Exotiques
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre
Officier de l'Instruction Publique
Chevalier du Mérite Maritime

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. PIÉCHAUD

Professeur d'Hygiène et de Clinique de la Tuberculose
Médecin des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur
Officier de l'Ordre de la Santé Publique
Croix de guerre
Médaille des Epidémies
Officier de l'Instruction Publique
Fellow in the American College of the Chest Physicians

En témoignage de notre profond respect et de notre gratitude pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant la Présidence de cette thèse.

INTRODUCTION

La pleurésie séro-fibrineuse aiguë tuberculeuse est une affection spontanément curable, qui évolue lentement vers la guérison. Elle ne doit pas pour autant être considérée comme une maladie bénigne. Sa guérison demeure incertaine et ne correspond pas au retour de l'organisme et de la plèvre à l'état antérieur.

Deux dangers guettent l'ancien pleurétique : d'une part, la possibilité de séquelles pleurales évolutives capables de compromettre définitivement la capacité respiratoire fonctionnelle, d'autre part les risques d'une localisation tuberculeuse secondaire.

Cette dernière éventualité est loin d'être négligeable. On observe l'apparition d'une tuberculose pulmonaire chez 40 % des pleurésies séro-fibrineuses avec une mortalité de 20 % dans les trois ans qui suivent la maladie.

De telles statistiques justifient à elles seules la mise en train d'une thérapeutique active.

Néanmoins, jusqu'à ces dernières années, il était de règle de respecter la pleurésie, envisagée comme une réaction de défense. Le traitement se limitait au repos prolongé et à la calcivitaminothérapie.

L'ère des antibiotiques fit naître de grands espoirs. Cependant, actifs sur les localisations péricardiques, péritonéales et surtout méningées, les antibiotiques n'apportaient aucune amélioration au traitement de la pleurésie tuberculeuse.

C'est alors que de nouvelles idées pathogéniques furent émises.

La tendance n'est plus d'envisager uniquement l'épanchement séreux comme une localisation du bacille de Koch au niveau des séreuses, mais surtout comme une réaction allergique provoquée par le contact bactérien et représentée par une série de processus inflammatoires.

Cette notion s'est généralisée à la lésion tuberculeuse considérée actuellement comme un ensemble de foyers bacillifères accompagnés de réactions inflammatoires, périfocales et non spécifiques, faites d'œdème, d'hémorragies, de réactions alvéolaires desquamatives, d'étendue variable et souvent disproportionnées avec les lésions tuberculeuses.

Ces phénomènes inflammatoires prennent dans certaines formes de tuberculoses aiguës, une importance capitale et font toute la gravité de la maladie.

Mais, comme le précise RAVINA, « la disproportion entre la brusquerie et la gravité des phénomènes inflammatoires et le peu d'importance de la lésion tuberculeuse n'est jamais aussi marquée que dans la tuberculose pleurale ». A la lumière de ces considérations, il devenait logique d'envisager une thérapeutique anti-inflammatoire. L'essor actuel de substances à haute puissance anti-inflammatoire paraît répondre à ce nouvel aspect pathogénique de la tuberculose.

La pharmacologie met au service du clinicien un certain nombre d'anti-phlogistiques. Trois d'entre eux, la Butazolidine, la Cortisone et l'ACTH, dès leur apparition, devaient susciter à la fois des enthousiasmes désintéressés et de sévères critiques.

Il nous a paru intéressant de considérer leur effet thérapeutique dans le traitement des pleurésies séro-fibrineuses aiguës d'origine tuberculeuse.

LA BUTAZOLIDINE

HISTORIQUE.

La Butazolidine ou 3,5 dioxo-1,2-diphényl-4-*n*-butyl pyrazolidine, est un dérivé pyrazolé acide dont la synthèse fut réalisée au cours de l'année 1946.

Elle fut longtemps considérée comme un simple solvant-retard d'un autre dérivé pyrazolé basique, l'Amidopyrine ou Pyramidon. Cette association en quantité égale est connue sous le nom d'Irgapyrine en Europe et de Butapyrine en Amérique.

En 1951, la Butazolidine ou Phényl-butazone se révèle avoir des propriétés thérapeutiques propres : on met particulièrement en évidence son action anti-inflammatoire reconnue supérieure celle de l'irgapyrine. Dès 1952, CURRIE et KUZELL publient les premiers résultats de rhumatismes chroniques traités à la Phényl-butazone. Butazolidine et Irgapyrine entrent alors dans le domaine thérapeutique du rhumatisme, soulevant un nombre considérable de publications.

La même année, ROSSNER, en Allemagne, propose son emploi dans le traitement des pleurésies consécutives à des infections aiguës ou à des cancers.

En 1953, HEILMEYER étend considérablement l'emploi de la Butazolidine dans les leucémies, les processus néo-

plasiques et la maladie de HODGKING, insistant sur l'effet symptomatique à la fois antipyrétique, antiphlogistique et analgésique de cette médication.

Parallèlement à ces travaux, RAVINA est le premier en France à avoir utilisé la Butazolidine et à avoir précisé ses indications dans la tuberculose et la pleurésie séro-fibrineuse aiguë d'origine tuberculeuse.

DONNÉES CLINIQUES DE LA BUTAZOLIDINE.

Les publications cliniques relatives au traitement de la tuberculose et de la pleurésie séro-fibrineuse par la Butazolidine sont relativement peu nombreuses.

RAVINA et PESTEL portent leurs constatations cliniques sur un certain nombre de pleurétiques et de tuberculeux graves arrivés au stade ultime, malades fébriles, dont l'état général est très atteint.

Une injection intra-musculaire quotidienne d'un gramme de Butazolidine provoque en vingt-quatre heures, et parfois moins, une chute thermique pouvant atteindre 36°.

Cette hypothermie s'accompagne d'une sensation de soulagement, d'une disparition des frissons et des malaises occasionnés par la fièvre. L'amélioration de l'état général est nette. La douleur et la dyspnée des pleurétiques subissent en quelques heures une rémission complète, qu'il s'agisse de cas aigus ou de cas chroniques. Les tuberculeux graves sont également moins fatigués et moins dyspnéiques ; la plupart avaient à leur actif l'échec d'une thérapeutique antituberculeuse intensive et prolongée.

Les auteurs ne déplorent aucun accident au cours de leur traitement.

Par contre, les signes physiques ne sont nullement modifiés. Le processus pleural n'est pas intéressé par la médication et dans un cas l'épanchement pleural a même progressé au cours du traitement. En outre, l'action du dérivé pyrazolé paraît nulle sur la vitesse de sédimentation.

Chez les tuberculeux, les lésions restent stationnaires et la Butazolidine n'empêche pas la mort de certains malades. Celle-ci survient en pleine apyrexie, souvent brutalement, alors que les auteurs ne notent aucune aggravation radiologique.

Au cours du syndrome pleural, ils préconisent l'utilisation précoce de la Butazolidine qu'ils remplaceront quelques jours après par les antibiotiques anti-tuberculeux.

Une injection intra-musculaire d'un gramme de Butazolidine suffit aux tuberculeux pulmonaires que l'on maintiendra en apyrexie les jours suivants en prescrivant un ou deux suppositoires quotidiens de 250 mg.

BENDA a obtenu les mêmes résultats avec des doses identiques, tandis que plus récemment LEBACQ et Mlle TIRZMALIS utilisent avec succès la Butazolidine à la dose de deux suppositoires par jour lorsque l'ACTH ou la Cortisone n'ont pas eu une action anti-thermique franche. Mais ils nient tout effet anti-exsudatif du dérivé pyrazolé.

CREYX et LENG-LÉVY, à Bordeaux, ont soumis quelques pleurésies séro-fibrineuses tuberculeuses à la Butazolidine.

Ils obtiennent dans la grande majorité des cas une amélioration de l'état général et des signes fonctionnels, mais l'épanchement pleural n'est pratiquement pas modifié.

SIMONEL et ses collaborateurs rapportent le cas d'une pleurésie séro-fibrineuse traitée par la Butazolidine, dont ils ne précisent pas la dose. La température revient à la normale en douze heures avec amélioration des signes fonctionnels, mais au bout de trois semaines la fièvre s'allume à nouveau et l'épanchement pleural n'a pas encore commencé sa résorption.

Y. HÉBRAUD, à Toulon, a traité avec succès un cas d'érythème noueux dont les manifestations douloureuses et articulaires se sont amendées en vingt-quatre heures avec une seule injection de Butazolidine.

Il obtient le nettoyage radiologique rapide et quasi complet d'une pneumonie tuberculeuse soumise à une injection de Butazolidine quotidienne. Ce résultat obtenu après huit jours de traitement semble confirmer l'action anti-inflammatoire de la Phényl-butazone sur les processus tuberculeux aigus.

Accidents secondaires de la Butazolidine

Les premières publications cliniques n'ont pas uniquement traité de l'action anti-inflammatoire de la Butazolidine. Un grand nombre de rhumatologues, malgré des résultats brillants, déplorent des accidents en général bénins mais pouvant parfois prendre une allure grave obligeant à une certaine prudence dans l'emploi de la médication.

Gaudin et Kuzell enregistrent au cours de 409 traitements par ce dérivé pyrazolé des réactions secondaires disparaissant d'ailleurs à l'arrêt du traitement : œdèmes, nausées, exanthème maculopapuleux. Il y eut 5 cas d'agranulocytose qui furent traités avec succès par une cure de Cortisone et de Pénicilline.

Stephens et ses collaborateurs ont à déplorer des réactions secondaires dans 44 % des cas : œdèmes, glycosurie, hématurie, vomissements et manifestations ulcéreuses. Ils notent une chute des thrombocytes au-dessous de 100.000 chez un grand nombre de malades, sans qu'il y ait toutefois de manifestation hémorragique. Les doses moyennes de Phényl-butazone employées étaient de 600 mg.

Granirer rapporte plusieurs cas d'hématémèse et de mœléna, un réveil d'ulcère gastrique et toute une série d'accidents de rétention hydrique.

Kelly, Michotte, Perles et bien d'autres auteurs, retrouvent parmi leurs malades traités à la Butazolidine des accidents hémorragiques et gastriques.

Plus récemment, GAUCHER et BOULET relatent une hématémèse mortelle au cours d'un traitement à la Butazolidine (500 mg intra-musculaire par jour) chez une malade de 70 ans.

COSTE d'une part, MOREAU de l'autre, constatent de semblables accidents, tandis que BOUFILS et ses collaborateurs, étudiant les effets toxiques de la Phényl-butazone sur le lapin, notent la présence de lésions de gastrite micronodulaires diffuses ou d'ulcérations franches très hémorragiques.

COSTE et ANTOINE ont observé l'évolution explosive d'une tuberculose pulmonaire bilatérale chez un malade recevant 600 mg de Butazolidine par jour. Cet accident tuberculeux semble pourtant peu fréquent : il paraît être le seul cas dans la littérature.

Les accidents digestifs sont sans doute les plus habituels. En général, troubles mineurs, amertume de la bouche, stomatite, nausées, ils peuvent aller jusqu'à l'apparition ou le réveil d'un ulcus gastrique : la perforation est possible (SHIELDS et BENSTEAD).

Les accidents sanguins qui se traduisent par l'agranulocytose et les hémorragies sont plus rares. Une leucopénie légère est de règle au cours d'un traitement à la Butazolidine.

WALTER BELART attribue les hémorragies, hématémèse, mœléna, hématurie, à une diminution de la résistance capillaire. STEPHENS invoque une thrombocytopénie.

Les œdèmes vont de pair avec la réduction de la diurèse et traduisent l'exagération de la rétention hydrochlorurée que provoque normalement la Butazolidine.

Les accidents cutanés sont fréquents : prurit, éruption morbiliforme ou scarlatiniforme.

Plus rares sont les accidents d'intolérance générale et les accidents locaux avec induration au point d'injection, abcès de la fesse et sclérose veineuse.

Il est difficile de se faire une opinion sur la fréquence de ces accidents quand PEEBLES-BROWN les note dans 2,5 % des cas et STEINBROCKER dans 52,5 % de ses observations.

Sur 700 cas, DE SÈZE et RYCKEWAERT relatent 98 accidents dont dix sérieux et deux décès.

LOUYOT et ses collaborateurs, basant leur statistique sur 35 malades soumis à un gramme de Butazolidine par jour, ne rencontrent aucun accident digestif, cutané ou sanguin. Ils ne constatent que 6 accidents mineurs de rétention hydro-chlorurée.

RAVINA, sans nier la réalité de réactions médicamenteuses mineures, ne croit pas à la possibilité d'accidents sanguins, en particulier du type agranulocytaire. Il traite à la Phényl-butazone une malade en plein syndrome hémorragique sans la moindre aggravation de celui-ci. Pour l'auteur, il est vraisemblable que le caractère particulièrement court des traitements qu'il applique et les doses relativement faibles qu'il emploie, expliquent l'absence de tout accident toxique. Il ne faut pas dépasser la dose quotidienne de 600 mg.

SHULMAN est du même avis : 1 g de Butazolidine par jour est une dose trop élevée ; l'auteur emploie 2 g par semaine et semble avoir éliminé tout accident secondaire.

Ces recommandations n'empêchent pas M^me^ BERTRAND-FONTAINE d'une part, et LAROCHE de l'autre, de constater une hémorragie digestive survenue après un seul suppositoire de Phényl-butazone.

De tels faits doivent inciter à la prudence et dictent les contre-indications à l'emploi de la Butazolidine, respectées par la majorité des cliniciens.

La Butazolidine pouvant favoriser une rétention hydrochlorurée devra être évitée en cas de néphrite chronique, d'insuffisance cardiaque, chez les hypertendus et les cirrhotiques.

Un ulcère gastro-duodénal, même ancien et considéré comme guéri, une anomalie hématologique, la cachexie sont des contre-indications absolues. On déconseille également l'emploi du dérivé pyrazolé au cours d'infections aiguës ou chroniques malgré les notions récentes.

Ces contre-indications éliminées, il convient de prendre quelques précautions. Il est préférable, semble-t-il, d'employer des doses journalières ne dépassant pas 800 mg. Les cures seront courtes, huit à dix jours, pouvant être répétées après un repos d'une semaine.

Si le traitement doit s'étendre sur plusieurs semaines, il faudra diminuer ces doses progressivement en un traitement d'entretien (200 à 300 mg par jour).

On y associera un régime déchloruré et une surveillance médicale stricte : examens fréquents de la formule sanguine, de la courbe du poids et de la diurèse. Il sera prudent de surveiller l'appareil cardio-vasculaire des malades ayant dépassé 60 ans.

L'apparition du moindre trouble cutané, digestif, sanguin, hémorragique ou œdémateux doit imposer l'arrêt immédiat de la Butazolidine.

Action biologique de la Butazolidine

Rapidement absorbée par l'organisme, la Butazolidine atteint sa concentration maximum dans le plasma deux heures après l'ingestion et six à dix heures après l'injection intra-musculaire. Lorsque l'administration du médicament est prolongée, la concentration plasmatique atteint un plateau dès le troisième jour qui reste constant chez le même individu mais varie beaucoup d'un sujet à l'autre (Vignon). Décomposée dans l'organisme et combinée aux protéines du plasma, la Butazolidine est retrouvée dans l'urine fragmentée en trois produits d'excrétion mal connus

chimiquement. Son élimination est lente : sept à dix jours au moins sont nécessaires pour que la Phényl-butazone disparaisse du sang après la fin du traitement.

La Butazolidine est douée de certaines propriétés reconnues par les recherches expérimentales et confirmées par la clinique.

Elle modifie la formule sanguine, et provoque une leucopénie discrète et passagère mais constante. Cette chute des globules blancs varie entre 25 % (COSTE, DELBARRE et BOUREL) et 67 % (VIGNON) ; elle peut persister jusqu'à quinze jours après le traitement.

LOUYOT considère cette leucopénie plutôt comme un incident inconstant dû à une sensibilité particulière de l'organisme à l'égard de la Butazolidine que comme une action directe de cette dernière.

RAVINA ne retrouve pas de modification de la formule blanche au cours de ses travaux cliniques.

L'action anémiante (COSTE) et l'action thrombocytopénique (STEPHENS) sont plus discutées.

La Phényl-butazone entraîne une diminution transitoire de la diurèse et de l'élimination de chlorure de sodium, mais n'augmente pas l'excrétion du potassium. La rétention hydro-chlorurée se manifeste par une prise de poids nette surtout au bout de trois ou quatre jours. Elle disparaît à l'arrêt du traitement.

Cette action anti-diurétique est commune à tous les dérivés pyrazolés : SCHERF la signalait déjà en 1931 à propos du Pyramidon.

FABRE, étudiant son mécanisme intime, l'attribue à une exagération de la réabsorption tubulaire, la filtration glomérulaire demeurant normale.

L'absence de signe d'irritation rénale (albuminurie et hyperazotémie) et surtout l'épuisement de l'action anti-diurétique alors que la cure pyrazolique se poursuit,

semble démontrer à l'auteur que l'influence de la Butazolidine sur les tubes rénaux ne s'accompagne d'aucune lésion rénale. Il s'agit d'une perturbation fonctionnelle dont l'origine doit être recherchée dans les centres hydro-régulateurs hypothalamiques ou hypophysaires ou, mieux encore, dans les tubuli eux-mêmes.

La Phényl-butazone fait baisser dans le sang le taux d'acide urique : propriété mise en évidence par KUZELL, KID, BOYCE et VIGNON et appliquée dans le traitement de la Goutte.

Certaines propriétés expérimentales de la Butazolidine sont contestées par de nombreux auteurs, en particulier lorsqu'il s'agit des ulcérations gastriques provoquées à fortes doses chez l'animal (LUCHERINI), de l'arrêt de la fixation de l'iode sur le corps thyroïde (SCOTT) et de la diminution de la teneur en vitamine C des Surrénales.

Des expérimentateurs comme DOMENJOZ, insistent sur le fait que la Butazolidine est capable d'intensifier et de prolonger l'action de certains médicaments. Cette action retard s'appliquerait à la Morphine et surtout au PAS. L'élimination retardée de ce dernier pourrait rendre de grands services en phtisiologie.

Mais en thérapeutique humaine, on met surtout en pratique l'action anti-inflammatoire de la Butazolidine. On y incorpore ses effets antithermiques et analgésiques.

Pour DOMENJOZ, l'apparition d'œdème chez le rat, provoqué au moyen d'ovalbumine, peut être considérablement inhibé par la Butazolidine (200 mg par kg de poids).

WILHELMI démontre chez l'animal l'inhibition de l'inflammation par la Butazolidine. Cette dernière entraîne une augmentation de la résistance capillaire, la constriction des capillaires pathologiquement dilatés et un effet antidotique vis-à-vis de l'Histamine. L'effet de ce mécanisme ne se manifeste que quelques heures après l'injection.

L'action anti-pyrétique du médicament a été étudiée par RAVINA : chez les cobayes rendus hyperthermiques par une inoculation bactérienne de colibacilles, de streptocoques ou de staphylocoques, la Phényl-butazone entraîne par rapport aux cobayes témoins, un abaissement profond de la température sans qu'aucune action soit exercée sur la bactériémie.

Le pouvoir antalgique du dérivé pyrazolé est constaté par la méthode de GORDONOFF-RUCKSTUHL. Le seuil d'excitation électrique de la pulpe dentaire est modifié chez l'animal soumis à un traitement pyrazolé.

La clinique, nous l'avons vu précédemment, apporte une brillante confirmation de ces propriétés anti-inflammatoires, particulièrement en rhumatologie ou de tels effets sont nets. Fièvre, douleur, phénomènes fluxionnaires disparaissent en quelques heures.

Le mécanisme de cette action anti-phlogistique reste encore très imprécis. A voir l'action tout à la fois anti-inflammatoire et hydropigène de la Butazolidine, certains auteurs, comme SIGUIER, soutiennent qu'elle agit en stimulant l'arc hypophyso-surrénal : ils l'assimilent à un véritable corticotrope ayant la faculté de pouvoir amorcer une sécrétion d'ACTH ou de cortisone.

On retrouve en effet des accidents semblables au cours de traitements par l'ACTH et la cortisone : œdèmes fréquents, apparition ou aggravation d'ulcères de l'estomac.

Cependant, cette hypothèse ne paraît pas devoir être retenue. Les travaux de WILHELMI ont montré que le pouvoir anti-phlogistique de la Butazolidine et des dérivés pyrazolés persistait chez le rat hypophysectomisé et surrénalectomisé tout en étant moindre que sur les animaux normaux.

ARON et NEEL ne constatent chez le rat hypophysectomisé ou rendu insensible au stress par administration de lar-

gactyl, aucune déplétion de l'ascorbie surrénalienne après injection de Butazolidine.

Burnin observe que la Butazolidine ne permet pas d'assurer la fonction cortico-surrénalienne et n'agit pas directement sur la surrénale (épreuve de l'acide ascorbique selon Sayers).

En clinique humaine, Fabre et Falbiard rapportent le cas d'une addisonienne chez qui la Butazolidine a gardé son pouvoir anti-inflammatoire et hydropigène malgré la destruction des surrénales.

Il existe d'ailleurs un certain nombre de différences biologiques entre le dérivé pyrazolé et les hormones.

La Phényl-butazone ne produit ni éosinopénie ni lymphopénie. Elle ne semble pas modifier la glycémie ni la vitesse de sédimentation. Elle n'accroît pas l'excrétion urinaire de potassium et de cortisone (Coste et collaborateurs).

Elle ne modifie en rien le test de Thorn. En outre, si la cortisone ne provoque pas d'accident sanguin, la Butazolidine ne cause pas d'effets secondaires tels que visage lunaire, hirsutisme, vergetures, signes certains d'un hyperfonctionnement cortico-surrénalien.

Abandonnant l'hypothèse d'une action corticotrope de la Butazolidine, d'autres publications ont tendance actuellement à admettre la participation du système nerveux central dans le mécanisme d'action des dérivés pyrazolés.

Pour Aron et Neel, ces derniers pourraient déprimer les centres thermo-régulateurs à la manière du largactyl. Cette dépression cérébrale pourrait rendre compte également des propriétés analgésiques de la drogue.

Ces idées sont renforcées par les constatations expérimentales de Kuzell et de ses collaborateurs qui observent à l'appareil de Warburg une diminution importante de la consommation d'oxygène et de l'utilisation du glucose du tissu cérébral chez le rat soumis à la Butazolidine.

Ravina et Pestel constatent des chutes thermiques indiscutablement dues à la Butazolidine chez des malades que l'évolution d'une lésion vasculaire du cerveau avait rendu hyperfébriles.

Pour Domenjoz également, l'effet analgésique et anti-pyrétique de la médication découle d'une action sur le système nerveux central.

Le mécanisme des propriétés anti-inflammatoires proprement dites semble mal élucidé.

Ravina, se référant aux travaux de Wilhelmi, invoque un processus local vaso-constricteur et anti-exsudatif.

Ce sont aux mêmes conclusions qu'arrivent l'Allemand Heilmeyer et le Français Vignon.

La Phényl-butazone possède :

— une action générale sur les centres nerveux, qui explique ses effets antithermique et antalgique ;

— une action locale anti-inflammatoire : augmentation de la résistance capillaire et vasoconstriction des petits vaisseaux avec ralentissement des échanges cellulaires.

Quoi qu'il en soit, la Butazolidine constitue un traitement symptomatique de la douleur, un traitement physiopathologique de l'inflammation comme le précise de Sèze, mais elle reste sans effet sur la cause de la maladie qui reprendra son évolution à l'arrêt du traitement.

L'ACTH ET LA CORTISONE

Historique de la cortisone.

C'est à partir de 1924 que Kendall aux U.S.A., et Reichstein en Suisse, ont entrepris les recherches sur la cortico-surrénale, qui ont abouti à la découverte de nombreux stéroïdes dans cette glande.

En 1936, Kendall et Mason isolent la cortisone et, en 1937, l'hydrocortisone dans les extraits du cortex surrénal.

La *cortisone*, composée E. de Kendall ou substance Fa de Reichstein, fut d'abord synthétisée par ce dernier en 1938.

Mais c'est à Sarrett et à ses collaborateurs, aux U.S.A., que revient le mérite d'avoir mis au point en 1946 un procédé de synthèse semi-industriel à partir d'une fraction de la bile de bœuf connu sous le nom d'acide désoxycholique, procédé qui, depuis cette époque, n'a cessé d'être amélioré.

La cortisone sécrétée par la cortico-surrénale fait partie des 17-hydroxy-11-déhydro corticostérone et rentre dans le cadre des 11-oxystéroïdes, dits encore hormones protéinoglucidiques en raison de leur action sur la néoglucogénèse.

La première communication clinique fut faite par Hench, Kendall et Polley le 13 avril 1949 à la Mayo-Clinique de Rochester, séance historique qui ouvrait l'ère de la thérapeutique hormonale anti-inflammatoire. Par la suite, c'est par milliers que devaient se chiffrer les travaux biologiques et cliniques sur cette hormone.

L'*hydrocortisone*, composée F. de KENDALL ou substance M. de REICHSTEIN, n'a été synthétisée qu'en 1950 suivant un procédé voisin de celui de la cortisone, partant de l'acide cholique de la bile des bovidés. Parallèlement, d'autres procédés étaient mis au point, en particulier par perfusion de surrénales de bœuf.

Répondant au nom chimique de 17-hydroxy-corticostérone, l'hydrocortisone est considérée comme le produit spécifique de la sécrétion surrénalienne. Elle ne se différencie de la cortisone que par la présence en 11 d'une fonction alcool au lieu d'une fonction cétone.

Son histoire clinique débute pour la voie générale avec les travaux de POLLEY et MASON en 1950 et pour la voie locale par la publication de HOLLANDER, en 1951, qui fait déjà état d'injections intra-pleurales pour extension à la plèvre d'un lupus érythémateux aigu disséminé.

Très rapidement, l'usage de cette hormone anti-inflammatoire devait s'étendre également à toutes les branches de la médecine.

L'administration orale d'une dose unique de ces hormones provoque un accroissement marqué du taux plasmatique de la cortisone au bout de quinze minutes. La concentration maximum est atteinte en quarante-cinq à soixante minutes. Elle décroît ensuite rapidement, le retour au taux normal se faisant en cinq heures. L'élimination est rapide : la moitié de la quantité administrée est retrouvée en moins de quatre heures, sous forme conjuguée, dans les urines.

HISTORIQUE DE L'ACTH.

L'ACTH est une hormone pure, extraite du lobe antérieur de l'hypophyse, agissant sur le cortex surrénal dont elle provoque et entretient la sécrétion.

Houssay en 1921, puis Smith en 1926, sont les premiers à soupçonner l'existence dans l'hypophyse d'un principe agissant sur la surrénale.

Smith découvre que la surrénale du rat hypophysectomisé dégénère alors que son activité est restaurée à la suite d'implantation d'hypophyse fraîche à cet animal. Par ailleurs, nombre de tumeurs hypophysaires engendrent l'hypertrophie surrénalienne.

Collip, en 1933, situe cette hormone au niveau de l'hypophyse antérieure et la définit sous le nom d'adrenotropic-hormone (ATH).

Anselmino et Hoffmann, l'année suivante, observent que cette hormone agit surtout sur la zone corticale de la surrénale et lui donnent son nom définitif : adreno-corticotropic-hormone (ACTH).

Après les essais de Moon et de Bonsnes, l'isolement de l'hormone à l'état pur est réalisé pour la première fois par Li en 1943, à partir d'hypophyses de mouton.

La même année, Burns, Sayers et White perfectionnent la technique de préparation en s'adressant à l'hypophyse de porc, mais n'arrivent à de bons rendements qu'en 1950.

Les premières applications cliniques de l'ACTH dans le domaine médical sont dues à Thorn et à Hench au début de l'année 1949 et consacrées par la première conférence mondiale de l'ACTH en octobre 1949.

L'ACTH est actuellement d'origine extractive. De nature protéique, elle est fragile et ne peut être conservée qu'à l'état sec. Injectée à l'homme, elle est très rapidement détruite par l'organisme, ce qui implique son administration à doses faibles et répétées.

Son emploi clinique ne peut être envisagé que lorsque la surrénale est capable de répondre à la sollicitation hormonale : Thorn a mis au point, en 1948, un test de contrôle

pratique et rapide qui repose sur le fait que l'administration d'ACTH détermine chez le sujet dont le cortex surrénal fonctionne normalement, une chute du taux des éosinophiles circulants et une augmentation de l'excrétion urinaire d'acide urique.

ACTH ET CORTISONE ONT-ELLES UNE ACTION AGGRAVANTE SUR LA TUBERCULOSE

Données expérimentales

Au cours de l'année 1950, d'Arcy Hart et Rees mettent en évidence, les premiers, l'action aggravante de la cortisone sur la tuberculose expérimentale de la souris blanche normalement très résistante à l'infection tuberculeuse. La dose employée équivaut à 25 mg par kg de poids.

Solotorovsky, Gregory et Stoerk utilisant également la souris comme animal d'expérience, montrent que la cortisone, à la dose de 8 mg par kg de poids, aggrave l'infection tuberculeuse. La cortisone exercerait une action anti-immunitaire.

Michael, Cumming et Bloom étudient l'action de la cortisone (35 mg par kg de poids) sur les rats albinos, animaux résistant particulièrement bien à l'infection bacillaire : il se développe dans tous les cas une infection tuberculeuse particulièrement grave, entraînant la mort dans 90 % des cas. Martin et ses collaborateurs arrivent aux mêmes constatations.

Sur cobaye ; Cumming et Hudgins vérifient l'aggravation de la tuberculose chez le cobaye traité à la cortisone.

Spain et Molomut confirment cette aggravation, l'action de la streptomycine étant conservée malgré l'emploi de la cortisone à la dose de 1,5 mg par kg de poids.

Pierre Bourgeois, Vic-Dupont et leurs collaborateurs, expérimentent sur le cobaye et le lapin, utilisant des doses cliniques (1,5 mg par kg de poids).

Dans un premier lot d'animaux, non tuberculinisés, l'ACTH et la cortisone déterminent des lésions de stéatose au niveau du foie, une hyperplasie réticulaire avec atrophie lymphoïde au niveau de la rate. Les capsules surrénales et le poumon sont également le siège d'hyperplasie réticulaire, ce dernier présentant en outre des lésions d'alvéolite œdémateuse.

De leurs expérimentations sur animaux tuberculinisés, différemment sensibles (cobayes et lapins), il ressort que l'ACTH surtout, et la cortisone à un degré moindre, aggravent la tuberculose du cobaye comme celle du lapin : l'association de streptomycine ne diminue que relativement la gravité de la maladie.

Cependant, un certain nombre d'auteurs n'arrivent pas à des résultats aussi convaincants.

Dès 1951, Bloch, Vennesland et Gurney opposent quelques réserves à l'action aggravante de la cortisone sur le cobaye tuberculinisé. Si l'hormone est injectée précocement, le jour de la tuberculinisation, l'aggravation est nette, très rapide ; mais si l'injection de cortisone n'est pratiquée qu'au vingt-quatrième jour de l'infection tuberculeuse, on note un effet contraire. Les lésions bacillaires régressent jusqu'à guérison complète : les doses employées sont pourtant considérables (10 mg par kg de poids).

Johnson et Davey admettent l'aggravation de la tuberculose expérimentale chez le cobaye sous l'effet de la cortisone et à un moindre degré de l'ACTH. Mais cette aggravation n'est pas de règle et se trouve inhibée par l'administration concomitante de streptomycine.

Etienne Bernard formule un avis identique : il attribue l'aggravation de la tuberculose à l'action antihyaluronidasique du sérum mis en contact des hormones.

A l'opposé, certaines recherches expérimentales ne retrouvent pas trace d'aggravation chez l'animal soumis au traitement hormonal.

Lurie et ses collaborateurs montrent que si la cortisone facilite chez le lapin la greffe du B.K. au niveau du poumon, par contre elle augmente la résistance au progrès de la maladie, retardant la dissémination qui est habituelle chez le lapin héréditairement réceptif et le transforme en un animal résistant.

Pour ces auteurs, la cortisone suppléerait le cortex surrénal généralement atrophié dans de tels cas et augmenterait l'activité phagocytaire des cellules réticulo-endothéliales, donc des macrophages alvéolaires.

Pour Ragazzini, les hormones, loin d'aggraver les lésions tuberculeuses du cobaye, ont tendance à les limiter : la streptomycine est plus active si on y associe de la cortisone à faible dose.

Weimer ne constate pas chez le cobaye de modification nette de l'étendue de la tuberculose expérimentale après dix-huit jours de traitement cortisonique. Il note par ailleurs une diminution certaine des réactions allergiques cutanées.

Aguet et Favez démontrent que la cortisone protège d'une pneumonie mortelle le cobaye allergique chez lequel on introduit de la tuberculine dans les voies respiratoires.

Le Maistre et Tompsett sur le cobaye, Bacos sur le lapin, et Birger sur la souris, n'observent aucune aggravation de la tuberculose traitée par ACTH et cortisone à des doses relativement superposables à celles utilisées en clinique humaine.

Comment expliquer des constatations aussi opposées, aussi contradictoires ?

Il faut tout d'abord mentionner que ces expérimentations successives portent sur les espèces animales diffé-

rentes. Les méthodes employées sont, elles-mêmes, très diverses. Certains auteurs instituent le traitement hormonal précocement, au début de l'infection tuberculeuse ; d'autres le mettent en train plus tardivement.

Mais surtout, les doses d'hormones employées varient considérablement suivant les expérimentateurs. Comme le précisent EVEN et SORS, les premiers auteurs, en 1950 et en 1951, utilisaient des doses de cortisone et d'ACTH environ dix fois supérieures aux doses cliniques ; ce n'est qu'à partir de 1952 que les doses furent réduites à l'échelle humaine. Nous savons qu'un même produit peut, selon qu'il est administré à dose minime ou à dose élevée, avoir des propriétés différentes, sinon opposées. C'est le cas des hormones en général et sans doute de l'ACTH et de la cortisone.

En effet, ROBINSON, cité par Mme BERTRAND-FONTAINE, aggrave une infection à pneumocoques chez le lapin soumis à 10 mg de cortisone par jour, alors que la résistance du même animal a l'infection s'intensifie si les doses employées ne dépassent pas 0,1 mg.

CHEDID, BOYER et leurs collaborateurs peuvent également, suivant la dose d'hormone utilisée, atténuer ou augmenter une infection à *salmonella thyphi* chez la souris.

Comme l'écrit Mme BERTRAND-FONTAINE, ces faits expliquent peut-être les oppositions en apparence irréductibles entre les constatations des premiers expérimentateurs et les notions actuelles.

Il est toutefois certain que l'ACTH ou la cortisone déterminent chez l'animal, même indemne de toute infection, des perturbations anatomiques importantes, comme le confirment les travaux de Pierre BOURGEOIS.

La notion de terrain actuellement en faveur chez un grand nombre de phtisiologues, en ce qui concerne l'infection tuberculeuse, prend ici toute son importance.

S'il est difficile de prendre parti pour une action aggravante ou non des hormones sur les processus tuberculeux expérimentaux, on tend actuellement à adopter l'avis de Baudot et Delaude qui, en 1954, comme Bloch en 1951, prétendent que la tuberculose expérimentale du cobaye n'est pas aggravée par la cortisone et l'ACTH à la condition d'employer des doses cliniques et de laisser le temps à l'infection tuberculeuse d'installer les processus allergiques et immunitaires. Ces hormones ne modifient en rien l'action anti-microbienne de la streptomycine si elles ne la renforcent pas.

Effet de l'ACTH et de la cortisone sur l'allergie tuberculeuse

Il n'est pas sans intérêt de connaître l'action de ces hormones sur l'allergie tuberculeuse. L'intra-dermo-réaction est un excellent test pour apprécier les modifications que la cortisone et l'ACTH apportent à l'organisme en matière de tuberculose.

En outre, cette étude peut nous éclairer sur leur mode d'action vis-à-vis de l'infection tuberculeuse. C'est pour cette raison que de nombreux auteurs se sont intéressés à cette question, les travaux effectués portant tant sur l'animal que sur l'homme et nous essayerons de les passer successivement en revue.

Chez l'animal, les premiers travaux remontent à 1950.

S. Harris et T.-N. Harris sensibilisent le cobaye ou le lapin par des injections intra-dermiques de B.C.G. Au bout de trois semaines, l'injection d'une dose très élevée de cortisone (34 mg par jour chez le lapin, 11 mg

chez le cobaye) inhibe totalement en trois jours les tests cutanés dans 90 % des cas. L'allergie réapparaît quelques jours après l'arrêt de la cortisone.

Long et Miles arrivent à des résultats semblables avec des doses de cortisone de 1 mg. L'allergie réapparaît également après l'arrêt du traitement, très augmentée dans tous les cas. Les auteurs insistent sur le fait qu'il faut bien se garder de transposer sur le plan clinique de tels résultats.

Stoerk constate chez le cobaye, sensibilisé par une souche de B.K. humains tués par la chaleur, que la cortisone supprime la sensibilité tuberculinique.

Reinmuth et Smith démontrent l'action inhibitrice de l'ACTH sur la réaction produite par l'introduction de tuberculine dans les poumons d'un lapin sensibilisé. La reprise de la réaction pulmonaire après l'arrêt de l'ACTH n'est pas de règle.

Lurie observe, sous l'effet de la cortisone à la dose clinique (1 mg par jour pendant un mois), la suppression de la réaction chez le lapin sensibilisé, quel que soit le degré de l'infection.

Lichwitz publie des résultats analogues en expérimentant sur cobaye et en utilisant la cortisone (5 mg par jour).

Paraf et Desbordes observent chez le cobaye une inhibition du phénomène de Koch. L'ACTH est administrée dans les jours précédant l'infection tuberculeuse.

Delaunay est du même avis. L'ACTH et la cortisone empêchent l'installation de l'allergie cutanée chez l'animal.

Mais tous les auteurs ne concluent pas à une extinction totale des réactions tuberculiniques.

Pour Bloch, les réactions allergiques sont simplement affaiblies chez le cobaye sensibilisé, recevant de 5 à 10 mg de cortisone ; 3 mg sont déjà incapables de provoquer une inhibition.

Etienne BERNARD, DE SÈZE, LE MAISTRE, opérant dans des conditions identiques, arrivent aux mêmes conclusions.

A l'opposé, SPAIN et MOLUMUT injectent de la cortisone au cobaye sensibilisé et n'observent pas d'atténuation de l'allergie tuberculinique.

Pierre BOURGEOIS et ses collaborateurs donnent, en 1952, un aperçu général de la question. Leurs expériences portent sur le cobaye sensibilisé traité par des doses cliniques d'hormones. Dans la moitié des cas, les réactions tuberculiniques sont atténuées, dans l'autre moitié les réactions sont identiques ou légèrement augmentées.

DERBES, également, ne trouve pas de variation des réactions tuberculiniques chez le cobaye sensibilisé traité à la cortisone.

SHELDON, CUMMINGS et EVANS, en utilisant la cortisone à la dose de 4 mg et l'ACTH à forte dose sur des cobayes sensibilisés, comparent les résultats macroscopiques et histologiques des tests cutanés : si la réaction dermique est toujours identique, par contre la prolifération fibroblastique et les processus de réparation sont atténués chez les animaux traités.

Ils concluent que ces hormones n'interviennent pas dans les phénomènes d'immunité, mais n'agissent qu'en atténuant la réaction inflammatoire de ces tests.

Chez l'homme soumis au traitement hormonal, l'étude de l'allergie tuberculinique n'apporte également que des résultats variables.

Dès 1950, FAVOUR d'une part, FREEMAN, PERSHING et WANG de l'autre, ont remarqué la négativation des réactions cutanées chez les malades atteints de tuberculoses actives et traitées à l'ACTH.

L'allergie réapparaît sept à huit jours après l'arrêt du traitement.

Le Maistre et Thompsett confirment ces faits chez leurs malades tuberculeux soumis à l'ACTH. Cependant, un quart des malades ont une réaction allergique inchangée. De plus, ils notent que pendant la période d'inhibition, des manifestations tuberculeuses évolutives ont pu se produire. Cette constatation semble indiquer qu'il existe un affaiblissement de l'immunité dû aux hormones.

Cowden, soumettant trois rhumatisants atteints de tuberculose fibro-cavitaire à un traitement prolongé d'ACTH, n'observe qu'une seule diminution importante des réactions allergiques.

Pour Fischel, il n'y a pas inhibition de l'allergie chez les tuberculeux traités par les hormones, sauf lorsque les doses sont considérables, déterminant un syndrome clinique d'hypercorticisme.

Chez les sujets allergiques mais non tuberculeux soumis à l'ACTH et à la cortisone, les recherches apportent, semble-t-il, des résultats moins variables : aux doses habituelles, les hormones ne semblent pas capables de modifier notablement les réactions allergiques.

Long et Favour trouvent une atténuation des réactions allergiques dans la moitié des cas mais pas d'extinction complète ; l'allergie réapparaît deux jours après l'arrêt de l'ACTH ou de la cortisone administrées à des doses allant de 50 à 200 mg.

Fischel et ses collaborateurs n'ont pas constaté de changement de l'allergie chez des malades traités aux doses habituelles.

Harvier, Coste et Turiaf aboutissent à des remarques analogues en traitant un certain nombre d'asthmatiques.

J. Marie et Christiane Cruciani n'observent aucun changement dans la réponse des tests cutanés à la tuberculine au cours ou au décours de traitements hormonaux pratiqués chez 150 enfants.

E. Bernard et Kreiss utilisant un mélange de cortisone et de tuberculine en I.D.R., obtiennent une réponse identique à celle donnée par la tuberculine seule.

Pierre Bourgeois et ses collaborateurs portent leur recherche aussi bien sur le tuberculeux avéré que sur le sujet simplement allergique : ils ne notent aucune différence réactionnelle entre ces deux groupes de malades. Les réactions allergiques sont assez généralement augmentées avec raccourcissement de la période de latence. A l'arrêt du traitement, elles manifestent une exacerbation quasi constante qui s'éteint plus ou moins vite selon les malades.

Lebacq et M^lle^ Tirzmalis contrôlent l'allergie cutanée de leurs malades : ils ont l'impression d'une diminution de l'allergie cutanée en particulier chez les malades recevant des doses considérables d'ACTH. La disparition de l'allergie cutanée serait fonction des doses d'hormones utilisées.

Devant ces constatations expérimentales contradictoires, est-il possible de conclure?

Pierre Bourgeois tente d'expliquer ces faits disparates et fait remarquer que certains auteurs ont employé chez l'animal des doses considérables d'hormones souvent dix fois supérieures aux doses cliniques, parfois plus. En outre, malgré ces doses énormes, les modifications de l'allergie varient suivant les auteurs. Sans doute, faut-il admettre des modifications du maximum de la réaction dans le temps. Une même réaction peut être considérée comme diminuée ou augmentée selon la date à laquelle elle est mesurée. L'auteur fait également intervenir les facteurs individuels de chaque sujet et montre la difficulté de préciser la nature de ces facteurs.

Brygoo, de son côté, essaie de concilier ces données expérimentales. Il conclut qu'il s'agit, non pas d'une négativation, mais d'une dissociation des composantes

normales de l'allergie tuberculeuse. L'élément inflammatoire non spécifique s'atténue ou disparaît alors que l'élément spécifique paraît bien respecté. La cortisone ne fait que minimiser les manifestations cliniques de l'allergie.

Il est ainsi difficile d'élaborer une doctrine claire : l'action anti-allergique de l'ACTH et de la cortisone sur le plan général est incontestable : les succès obtenus dans le traitement des asthmes allergiques par ces hormones le confirment.

Sur l'allergie tuberculinique, il semble que cette action amène une dépression des réactions : c'est l'avis de FRÉOUR et de bien d'autres auteurs. Mais, somme toute, cette dépression paraît modérée, incomplète et passagère. Elle ne se maintient que pendant la période du traitement hormonal, parfois même moins. Elle n'implique pas formellement une baisse de l'immunité vis-à-vis de la tuberculose.

Ainsi, BRYGOO traite à la cortisone des animaux vaccinés et réinoculés : ces derniers se sont montrés aussi résistants à la surinfection que les animaux témoins, même lorsque les tests tuberculiniques étaient en apparence négatifs.

RAVINA tend à séparer les notions d'allergie et d'immunité : les variations de l'allergie ne peuvent expliquer les aggravations ou les améliorations des lésions tuberculeuses soumises à l'ACTH et à la cortisone.

CATTA et MERCIER, au Maroc, ont soumis leurs pleurétiques traités à l'ACTH à des tests tuberculiniques : ils ont l'impression que l'allergie est faible et émettent l'hypothèse d'une diminution de l'allergie s'opposant à l'augmentation de l'immunité. Mais faut-il rappeler que bien avant l'apparition de l'ACTH et de la cortisone dans le domaine thérapeutique, CANETTI avait mis en évidence l'atténuation des phénomènes allergiques cutanés au cours des sérites tuberculeuses.

Données cliniques sur l'ACTH et la cortisone dans les différentes formes d'infections tuberculeuses

Dès le début de l'utilisation thérapeutique de l'ACTH et de la cortisone en pathologie humaine, Ragan, Crokoest et Boots, en 1949, attiraient l'attention sur l'évolution traînante que peuvent offrir chez les malades soumis à leur action, des blessures ouvertes telles qu'abcès incisés et ulcères de décubitus. Elle amène ces mêmes auteurs à découvrir l'action anti-inflammatoire des corticotropes, mais aussi leur action pro-infectieuse.

La même année, en octobre, Freeman, Pershing, Wang et Smith signalent à la première conférence de l'ACTH quelques cas de tuberculoses pulmonaires au cours de traitement par l'hormone.

Mais c'est Mach qui, le premier, en 1950, lance un véritable cri d'alarme en publiant l'observation d'une jeune fille traitée par la cortisone pour iritis et manifestations articulaires du type allergique, chez laquelle on voit se constituer en quelques jours une méningite tuberculeuse rapidement fatale malgré de fortes doses de streptomycine.

Cette observation que l'on peut qualifier de princeps, va déchaîner un grand nombre de publications jetant l'interdit sur l'ACTH et la cortisone vis-à-vis de la tuberculose, avant même qu'une expérimentation plus approfondie soit amorcée.

King et Johnson publient le cas d'une malade de 39 ans qui, traitée pendant de longs mois par la cortisone pour poly-arthrite rhumatismale, développe une tuberculose pulmonaire ulcéro-caséeuse hautement évolutive au décours du traitement.

Popp et Ottosen observent l'aggravation d'une tuberculose ancienne chez une malade de 64 ans soumise à la

cortisone depuis un mois et demi à la dose de 100 mg quotidiennement ; mais grâce à la streptomycine, l'évolution bacillaire se stabilise, puis régresse.

Fred, Levin et Rivo rapportent le cas d'un poly-arthritique, porteur d'une cirrhose hypertrophique qui, au décours d'une longue cure d'ACTH et de cortisone, présente un infiltrat extensif lobaire supérieur gauche résistant à la streptomycine et au PAS : l'évolution est rapide, sévère, aboutissant à une pneumonie caséeuse vérifiée à l'autopsie.

Saulnier et Bonenfant, de Québec, citent le cas d'un adolescent de 17 ans atteint de leucémie aiguë lymphoblastique chez qui 2.500 mg de cortisone répartis en vingt-quatre jours amènent une régression complète des éléments lymphoblastiques dans le sang et la moelle, sans pour cela empêcher une mort rapide. L'autopsie montre une tuberculose miliaire généralisée.

Kleinschmidt et Johnston, dans les mêmes conditions, déplorent également une tuberculose miliaire.

Siguier et Zara observent une broncho-pneumonie tuberculeuse mortelle chez un malade atteint de lupo-érythémato-viscérite maligne et ayant reçu pendant trois mois une dose journalière de 150 mg de cortisone. Il faut cependant préciser que ce malade était atteint de silicose et sans doute de tuberculose latente qui n'a pas motivé l'association de streptomycine au traitement.

Doerner, Naegele et Regan, chez une malade de 54 ans recevant 100 mg de cortisone par jour pendant trente-cinq jours, voient apparaître une méningite tuberculeuse dont les premiers signes se manifestent trois semaines après la dernière injection d'hormone : la mort survient malgré la streptomycine.

L'année 1952 voit également toute une série d'observations relatant en général chacune un ou deux cas de tuberculose après administration d'hormones.

Bertrand et Jambon publient deux cas de tuberculoses aiguës méningée et adéno-splénique chez deux malades atteints de leucoses aiguës lymphoblastiques, traitées à l'ACTH pendant plusieurs mois. L'un des malades présentait des lésions de tuberculose ancienne. Une cure de streptomycine associée à l'ACTH n'empêche pas le malade de mourir dans un tableau de méningite aiguë.

Coste et Pierre Bourgeois signalent deux cas de tuberculose évolutive observée chez des malades soumis pendant de longs mois à l'ACTH. Le premier malade était porteur d'une tuberculose excavée droite en début de traitement : après 6,80 g d'ACTH, on constate une reprise évolutive malgré une cure préventive de streptomycine dont l'action reprendra après l'arrêt du corticotrope. Chez le second malade, indemne de tuberculose jusqu'alors, on voit apparaître, après cinq mois d'ACTH, une atteinte bacillaire excavée du sommet gauche rebelle au traitement antibiotique.

Walker rappelle le cas d'un lupus érythémateux traité à l'ACTH à raison de 50 à 200 mg par jour jusqu'à concurrence de 5,725 g. Après neuf semaines de traitement, la radiographie révèle une tuberculose fraîche se compliquant malgré la streptomycine, d'abcès tuberculeux multiples.

Doumer et ses collaborateurs relatent le cas d'une tuberculose intestinale méconnue, aggravée par l'ACTH, qui entraîne la mort en quelques jours.

Linquette et Bar, pourtant très favorables à la cortisone, rapportent le cas d'une péricardite avec épanchement, d'abord considérée comme rhumatismale et rapidement résorbée par la cortisone : l'évolution se fait vers une méningite tuberculeuse mortelle. Les auteurs n'avaient pas institué la streptomycine en début de traitement.

Plus récemment, Cachin, Pergola et Roux observent chez un sujet de 71 ans porteur de lésions anciennes de l'apex droit et présentant une pleurésie séro-fibrineuse

droite du type tertiaire, une poussée évolutive rapidement mortelle des lésions pulmonaires droites au cours d'un traitement cortisonique modéré. Le malade n'a subi que quatre injections intra-pleurales de 50 mg. Les auteurs lui avaient associé PAS et INH buccal. La streptomycine entreprise dès l'apparition de l'évolution bacillaire, s'est révélée inopérante.

Milliez et ses collaborateurs déplorent une méningite tuberculeuse foudroyante chez un hodgkinien traité par radiothérapie massive et doses faibles de cortisone (25 mg par jour pendant sept jours, 150 mg pendant huit jours) ; les auteurs conseillent d'associer automatiquement les antibiotiques à tout traitement hormonal.

Il faut remarquer dans cette observation que le diagnostic de maladie de Hodgkin n'est basé que sur des signes cliniques : prurit, splenomégalie, adénopathies dont la biopsie n'a pas été pratiquée.

Marchal et Duhamel constatent la fréquence des tuberculoses terminales dans les hémopathies malignes traitées par l'ACTH :

— deux cas sur vingt leucémies ;

— six cas sur sept maladies de Hodgkin.

Ils insistent sur le fait que cette tuberculose est insidieuse, souvent une découverte d'autopsie : elle est résistante aux antibiotiques.

Pour les auteurs, cette complication déjà fréquente en dehors de tout traitement, devient quasi constante chez les hodgkiniens soumis au corticotrope ; ce dernier gardant toute son importance dans les leucoses, devra être réservé aux formes aiguës et terminales de la maladie de Hodgkin.

Enfin, Léchelle et ses collaborateurs observent, en 1955, le développement d'une tuberculose pulmonaire grave chez un typhique traité à la cortisone.

Nous avons placé ces publications relatant d'accidents tuberculeux survenus au cours de traitements hormonaux avant toute autre étude clinique parce que, chronologiquement, beaucoup sont antérieures aux constatations plus favorables de ces dernières années. En outre, de telles publications sont à l'origine de la méfiance qui règne chez la plupart des médecins lorsqu'il faut employer l'ACTH ou la cortisone. Actuellement encore, la tendance générale est à l'abstention stricte du traitement corticotrope vis-à-vis de toute tuberculose pulmonaire ou séreuse, malgré les heureux effets que peuvent avoir ces médications, nous le verrons plus loin, dans certaines formes d'infection tuberculeuse.

Cette énumération de publications amène à quelques constatations :

La réalité d'une action pro-infectieuse de l'ACTH et de la cortisone ne peut être mise en doute.

Cependant, on est frappé par le fait que la plupart des auteurs ne citent qu'un cas isolé, alors qu'ils ont traité un certain nombre de malades. Coste et Pierre Bourgeois ne retrouvent que deux cas d'accidents sur 450 sujets traités et admettent que ces accidents sont rares en regard de la multitude des traitements par ACTH et cortisone.

Parmi les cas défavorables, on trouve souvent la notion d'une tuberculose ancienne pour laquelle il est rarement fait de streptomycine préventive. En outre, Pierre Bourgeois pense qu'il devait y avoir parmi ces malades une proportion appréciable de porteurs de lésions tuberculeuses occultes, sans passé clinique et sans expression radiologique.

Les sujets recevant les hormones sont bien souvent atteints d'affections dont la complication classique est une tuberculose terminale : c'est le cas, en particulier, des leucémies et des maladies de Hodgkin.

Pour Even, il n'y a aucune comparaison à établir entre l'apparition d'une tuberculose au cours d'un traitement

par l'ACTH d'une affection d'autre nature et l'action de ce même médicament sur une tuberculose en activité : les conditions de terrain ne sont pas les mêmes et on peut penser que les effets du produit sont bien différents.

Et si l'on veut bien excepter les publications des toutes dernières années, la grande majorité des autres font état de cures hormonales de longue durée, étalées sur plusieurs mois avec des doses quotidiennes importantes, se traduisant par une surcharge organique.

Enfin, à l'examen approfondi de ces accidents, n'a-t-on pas l'impression que la cortisone est plus fréquemment incriminée que l'ACTH dans la genèse de ceux-ci ?

A la lumière de ces quelques critiques, il nous sera plus facile d'aborder les résultats récents et plus optimistes obtenus par certains cliniciens. En effet, de nombreux cas existent où l'ACTH et la cortisone n'ont pas aggravé une tuberculose latente ou préexistante.

Favour, en 1950, a pu observer chez trois tuberculeux évolutifs traités à l'ACTH pour rhumatismes chroniques, une amélioration transitoire des signes cliniques et radiologiques, suivie lors de l'arrêt du traitement, du retour à l'état antérieur.

Brown signale, à la deuxième conférence clinique de l'ACTH en 1950, un cas de maladie d'Addison avec lésions pulmonaires associées traité par un traitement mixte cortisone-streptomycine-PAS et amélioré d'une façon durable par ce traitement.

Glastone, en 1951, note l'action favorable de l'ACTH au cours d'une grave insuffisance respiratoire, séquelle d'une tuberculose fibreuse chronique : il n'observe aucune réactivation.

Harvier, Coste et Turiaf traitent un grand nombre d'asthmatiques par l'ACTH : ils n'observent jamais de poussée tuberculeuse chez leurs malades, bien que beaucoup

présentent des lésions pulmonaires, non seulement minimes ou cicatrisées, mais souvent évolutives.

Pour ces auteurs, l'ACTH peut être conseillée aux asthmatiques anciens tuberculeux sans risque de réveil des foyers anciens.

FORESTIER cite le cas d'un rhumatisant qui a présenté trois ans auparavant une poussée évolutive sévère de tuberculose pulmonaire et qui, bien que présentant d'importantes séquelles radiologiques, a subi sans inconvénient une cure de 2.700 mg de cortisone.

COWDEN rapporte les observations de trois rhumatisants atteints d'autre part de tuberculose cavitaire : un traitement comprenant 40 à 80 mg d'ACTH par jour pendant plusieurs mois, amène une amélioration considérable des signes fonctionnels sans qu'il y ait aggravation radiologique.

LEMAISTRE et THOMPSETT, à la suite d'études précises, apportent, en mai 1951, sept observations de malades atteints de tuberculoses évolutives, à la fois laryngées et pulmonaires. Ils observent, durant l'administration de 100 mg d'ACTH ou de cortisone en cure courte de dix jours, une amélioration spectaculaire : non seulement les signes généraux et fonctionnels disparaissent rapidement, mais les lésions elles-mêmes jugées sur les examens laryngoscopiques montrent une tendance remarquable à la cicatrisation : les radiographies thoraciques objectivent une diminution ou une stabilisation des images pulmonaires. Jamais on ne peut mettre en évidence d'aggravation ou de dissémination.

Dans quelques cas, l'arrêt du traitement, suivi d'une cure d'antibiotiques, amène la reprise de l'évolution bacillaire.

MEYER, KINSELL et PARSON relèvent une amélioration des signes fonctionnels et radiologiques chez quatre malades atteints de tuberculose pulmonaire grave et recevant 100 mg intra-veineux d'ACTH par jour.

Pierre Bourgeois et ses collaborateurs entreprennent, en 1952, chez cinq tuberculeux atteints de lésions pulmonaires considérées comme au-dessus de toute ressource thérapeutique classique, un traitement de vingt jours d'ACTH à doses régressives de 100 à 25 mg.

Dans tous les cas, l'amélioration fonctionnelle est spectaculaire : Les lésions pulmonaires se stabilisent pour s'enflammer à nouveau à l'arrêt du traitement, sauf dans un cas où une cure sanatoriale est rendue possible.

Pour les auteurs, l'apparition d'une tuberculose évolutive chez les malades traités à l'ACTH est rare, sans être absolument exceptionnelle.

L'action sur l'état général est rapide et étonnante, entraînant une survie qu'on n'osait plus espérer. Cependant, l'aggravation lésionnelle est de règle au décours du traitement hormonal, ce qui amène les auteurs à proscrire formellement la cortisone et l'ACTH chez les tuberculeux avérés et à conseiller une certaine prudence chez les malades qui présentent des cicatrices d'anciens foyers bacillaires. Ils préconisent en particulier l'association de streptomycine et d'INH chez les anciens tuberculeux.

Au cours de ces dernières années, un certain nombre d'auteurs se sont montrés moins timides et ont appliqué le traitement hormonal chez des tuberculeux pulmonaires avec, semble-t-il, plus de succès.

Johnson et Davet utilisent l'association d'ACTH ou de cortisone et de streptomycine dans 31 cas de tuberculose pulmonaire en activité, sans résultat défavorable et souvent avec une accélération de l'amélioration lésionnelle. Cette association constituerait donc une méthode de traitement qu'il faut cependant envisager avec prudence.

Pour Aguet et Favez, 12 cas de phtisie étendue, grave, cliniquement récente, complétée ou non de méningite

tuberculeuse, évoluent vers la convalescence d'une façon satisfaisante sous l'effet de la cortisone associée aux antibiotiques.

Worms et Albanary obtiennent la guérison complète d'une granulie pulmonaire à forme suffocante, résistante jusqu'alors aux antibiotiques et considérée comme désespérée, avec 700 mg de cortisone répartis sur un mois. La cortisone semble avoir rendu l'organisme à nouveau sensible à la streptomycine.

Les auteurs pensent que dans ce cas l'inflammation créait des troubles fonctionnels des plus graves qu'il fallait combattre à tout prix.

Turiaf, Marland et Lockhart citent le cas d'un malade à l'agonie atteint depuis un an d'une tuberculose gravissime bilatérale largement excavée, chez qui la cortisone à la dose de 100, puis de 150 mg, permet une survie de cinq mois avec un état général étonnamment amélioré. L'état local s'aggrave lentement, sans qu'on puisse incriminer le rôle du corticoïde et sans qu'on observe de dissémination à distance.

Even, Sors et Trocme, après Houghton, appliquent leur méthode de traitement, ACTH intra-veineux à la dose journalière de 10 mg durant quinze à trente jours, chez douze malades porteurs de lésions pulmonaires tuberculeuses graves. Chez tous ces tuberculeux, l'état général s'en est trouvé transformé. Les auteurs contrôlent une amélioration radiologique dans neuf cas et la reprise de l'activité antibiotique chez cinq sujets jusqu'alors résistants à la streptomycine : dans un cas, l'intolérance aux antibiotiques est supprimée par une courte cure d'ACTH.

Ils en concluent que l'ACTH peut être considérée comme un appoint précieux au traitement classique de la tuberculose, et conseillent son emploi dans les tuberculoses sévères par l'importance de leur retentissement sur l'état général ou de leurs manifestations fonctionnelles, dans les

tuberculoses dont la fièvre et les lésions radiologiques apparaissent résister aux antibiotiques et dans celles qui s'accompagnent de réactions d'intolérance aux antibiotiques.

L'emploi de l'ACTH ne doit pas être envisagé comme un traitement de désespoir, mais doit au contraire bénéficier d'indications précises en fonction d'éventuelles possibilités thérapeutiques complémentaires telles que la collapsothérapie.

Dans une forme spéciale de tuberculose, un érythème noueux, ALBEAUX-FERNET en France, KIERLAND aux U.S.A., obtiennent une rétrocession des symptômes et une guérison par la cortisone, au prix il est vrai d'un traitement prolongé.

THYGESON et FRITZ avec un traitement cortisonique guérissent une kérato-conjonctivite phlycténulaire d'origine tuberculeuse.

En 1955, KLOTZ, GUEZ, MORIN d'une part, et LEDERER avec ses collaborateurs, traitent avec tout autant de succès un nombre considérable de tuberculeux. Leurs conclusions sont identiques à celles d'Even.

Pour tous ces auteurs, la notion communément admise de la nocivité de l'ACTH ou de la cortisone sur l'infection tuberculeuse doit être donc complètement révisée.

Ces hormones, bien loin de favoriser l'infection tuberculeuse, peuvent avoir une action bienfaisante en respectant certaines règles :

Des doses faibles : 10 mg d'ACTH intra-veineux en perfusion lente pour EVEN. Ne pas dépasser 100 mg quotidiens en injection intra-musculaire. La cortisone est administrée à la dose maximum de 100 mg en cure régressive.

Ces cures sont brèves, dix à vingt jours, si possible uniques ou séparées par des intervalles de repos de même durée.

Les antibiotiques, streptomycine, INH et PAS sont associés au traitement hormonal et poursuivis un certain temps après ce dernier.

Ces cliniciens s'adressent plus volontiers à des tuberculoses pulmonaires où le processus inflammatoire non spécifique prend le pas sur la lésion tuberculeuse. Ils obtiennent ainsi l'amélioration durable des signes radiologiques, une tolérance et une sensibilité accrue de l'organisme vis-à-vis de la streptomycine : notions confirmant les travaux de RAGAZZINI. Ce dernier considère, à la suite de ses expériences, que l'association de streptomycine et de cortisone est plus efficace que la streptomycine seule dans le traitement de la tuberculose du cobaye.

SORS et TROCME vont plus loin et ne peuvent retenir l'explication un peu simpliste d'un rôle uniquement protecteur des antibiotiques associés : l'ACTH et la cortisone, disent-ils, semblent en fait renforcer ou mordancer leur action de telle sorte que les effets des antibiotiques et des hormones sont en association, non pas simplement juxtaposés, mais bien potentialisés dans un sens favorable.

Il semble qu'en définitive les différences dans les modalités du traitement, la diversité des réactions de l'organisme à l'infection puissent expliquer les données contradictoires aussi bien au point de vue expérimental qu'au point de vue clinique.

L'action pro-infectieuse générale de l'ACTH et de la cortisone, ne semble pas aussi considérable que l'avaient pensée les premiers auteurs. L'emploi des corticoïdes s'étend maintenant à la plupart des maladies infectieuses : fièvres typhoïdes (SMADEL et WOODWARD), endocardites malignes (DONZELOT), septicémies (M^me^ BERTRAND-FONTAINE).

L'exclusive thérapeutique jetée sur l'ACTH et la cortisone en matière d'infection tuberculeuse paraît bien absolue aujourd'hui et perd de sa rigueur à mesure que s'élargit le champ de la corticothérapie.

Maniées avec prudence, ces hormones peuvent devenir un excellent médicament d'appoint chez les tuberculeux.

Les essais de thérapeutique hormonale sur les épanchements séro-fibrineux tuberculeux

Les sérites tuberculeuses et la pleurésie séro-fibrineuse sont, selon l'avis de Pierre Bourgeois, les moins tuberculeuses et les plus inflammatoires des localisations tuberculeuses. Il était alors logique d'envisager l'emploi des médications anti-inflammatoires dans les exsudats tuberculeux des séreuses.

C'est pourtant une erreur de diagnostic qui va amener une large application de l'ACTH et de la cortisone dans le domaine de l'épanchement tuberculeux.

En effet, Linquette et Goudemand, au début de l'année 1951, soumettent à la cortisone deux péricardites étiquetées rhumatismales qui devaient ultérieurement se révéler d'origine tuberculeuse ; ils sont frappés par l'amélioration rapide de l'état général, mais surtout par la résorption de l'épanchement réalisée en quelques jours. Malheureusement, un des malades présentera au décours du traitement une méningite mortelle. Malgré cet accident, les auteurs étendent le traitement à quatre pleurésies séro-fibrineuses, et remarquent à nouveau l'effet favorable de la cortisone sur l'exsudat tuberculeux. Le développement d'un infiltrat pulmonaire, d'ailleurs curable, chez un de ces malades, les conduira par la suite à plus de prudence.

Au cours de l'année 1952, des résultats remarquables sont enregistrés par Blanc et Léobardy, par Turiaf et Blanchon dans le traitement de pleurésies à éosinophiles soumises à l'ACTH et à la cortisone.

Paraf, la même année, va même jusqu'à traiter des malades atteints de méningite tuberculeuse aux signes fonctionnels frustes, par cortisone associée à la streptomycine et au PAS. Il obtient très rapidement une sédation du syndrome

méningé et une normalisation du nombre des éléments dans le liquide céphalo-rachidien.

Ces succès thérapeutiques, liés aux considérations nouvelles apportées par les expérimentateurs sur les hormones en matière de tuberculose, vont conduire en 1953 EVEN, SORS et TROCME et à leur suite bon nombre d'auteurs, à préconiser l'ACTH dans les pleurésies et les sérites tuberculeuses en général.

Ce sont ces travaux relativement récents que nous nous proposons de passer en revue.

Nous examinerons en premier lieu les publications concernant la cortisone, et nous détaillerons par la suite les résultats obtenus par l'ACTH.

LINQUETTE et GOUDEMAND, après leurs premiers essais, mettent au point une nouvelle technique thérapeutique en associant les antibiotiques à la cure cortisonique.

Ils administrent la cortisone à la dose progressive de 100 à 200 mg par jour pendant une semaine, ajoutant à ce traitement 1 g de streptomycine et parfois de l'INH.

Sur sept observations de pleurésies séro-fibrineuses, les auteurs constatent trois améliorations spectaculaires de l'état général avec assèchement de l'épanchement en huit jours, deux cas où la diminution de l'épanchement est plus discrète, enfin deux cas où le corticoïde ne semble avoir aucune action sur le liquide pleural. Mais il s'agit alors de pleurétiques tardivement traités. Chez trois malades apparaissent des lésions parenchymateuses peu évolutives réagissant bien à la streptomycine.

En 1954, les auteurs modifient quelque peu la modalité du traitement en utilisant l'hydrocortisone en injections locales intra-pleurales ou intra-péritonéales : quatre à six injections de 50 à 100 mg suffisent pour tarir l'exsudat chez huit malades sur neuf traités. Le neuvième cas est un échec : le liquide pleural demeure, mais on a affaire à une

pleurésie chronique ayant débuté plusieurs mois auparavant. Un des malades présente un infiltrat sous-claviculaire très rapidement curable.

Les auteurs continuerons d'ailleurs à traiter de nombreuses pleurésies par hydrocortisone locale et ne rencontreront plus d'accident parenchymateux. Ils préconisent le traitement précoce réservé aux épanchements séro-fibrineux volumineux, indemnes de lésions parenchymateuses.

Les antibiotiques seront toujours associés à la cortisone.

Le recul du temps manque pour juger des séquelles pleurales et du danger d'évolution de tuberculose tardive.

Belbenoit et Mesmacque, se conformant à la méthode de Linquette, assistent à la guérison d'une polysérite tuberculeuse évolutive : l'ascite et l'épanchement pleural disparaissent en dix jours.

Chatonnier et Paturel, au sanatorium de Rivet, encouragés par les heureux résultats que rapportent Linquette, expérimentent à leur tour l'hydrocortisone dans les épanchements survenus chez leurs tuberculeux pulmonaires. Leur technique consiste, après ponction évacuatrice, en quatre ou cinq injections intra-pleurales d'hydrocortisone à la dose de 25 à 50 mg, pratiquées à quarante-huit heures d'intervalle. Ils associent la streptomycine au traitement. Treize malades sont traités :

— Quatre sont porteurs d'exsudats aigus du pneumothorax extra-pleural : la corticothérapie locale a un effet constant et rapide, tant sur la température que sur l'exsudat ; le liquide ne se reforme pas dès la première injection ;

— Six malades sont atteints de pleurésies séro-fibrineuses aiguës au cours du pneumo-thorax forlarinien : les résultats sont identiques ;

— Trois malades présentent des pleurésies anciennes, subaiguës ou apyrétiques : la cortisone produit son effet habituel de stimulation de l'état général, mais ne réussit pas

dans deux cas à provoquer la résorption liquidienne. La résorption de l'épanchement est d'autant plus rapide que ce dernier est plus récent.

En aucun cas, les auteurs n'observent d'aggravation des lésions pulmonaires, ni de réactivation de l'épanchement.

Warembourg et ses collaborateurs voient apparaître, au cours d'une tuberculose ulcéro-caséeuse supérieure gauche mise sous traitement antibiotique triple, une pleurésie séro-fibrineuse aiguë homolatéral.

La cortisone, à la dose de 100 mg, puis de 50 mg, provoque une chute thermique brutale en quarante-huit heures avec disparition des signes fonctionnels et généraux dans les cinq jours suivants.

La résorption du liquide se fait en six semaines, tandis que les foyers pulmonaires régressent partiellement.

Shane et Clifford Riley emploient la cortisone à la dose régressive de 300 à 10 mg dans les méningites tuberculeuses résistant aux antibiotiques. L'organisme est rendu sensible aux antibiotiques. Le liquide céphalo-rachidien se normalise en un mois.

Pour les auteurs, l'échec du traitement par les antibiotiques est le plus souvent dû à l'obstruction mécanique des voies de circulation du liquide céphalo-rachidien : la cortisone détruit ces barrières inflammatoires.

Vic-Dupont, utilisant également l'hydrocortisone dans des épanchements pleuraux d'origine tuberculeuse, est beaucoup moins enthousiaste : s'il note l'effet remarquable de l'hormone sur l'état général et sur l'épanchement, il élève quelques réserves sur le retour à l'état pleural antérieur. Il remarque la persistance de séquelles pleurales non négligeables.

Enfin, le danger de poussées évolutives, de gravité variable demeure indiscutable, en particulier s'il existe une lésion parenchymateuse sous-jacente, et il cite pour mémoire l'observation de Cachin, Pergola et Roux.

Cette action pro-infectieuse ne va pas de pair avec une aggravation de l'état général : l'action de ces hormones peut permettre des survies. Leurs différentes propriétés semblent indépendantes des doses utilisées à cette réserve près que le danger pro-infectieux est moindre aux petites doses. Et pour l'auteur, à prendre des risques, il vaut mieux réserver les hormones, si elles s'avèrent capables de les assécher, aux épanchements chroniques habituellement intarissables.

Si la cortisone fut la première à être utilisée dans les exsudats tuberculeux, l'ACTH, par contre, semble avoir la faveur auprès des cliniciens.

Even, Sors et Y. Trocme lancent une nouvelle méthode dans l'emploi de l'ACTH qu'ils administrent à la dose de 10 mg en perfusion intra-veineuse lente de huit heures. Ils lui associent la streptomycine et l'INH qu'ils poursuivent un certain temps après la cure d'ACTH d'une durée moyenne de quinze jours et renouvelable en cas d'échec.

Dans les pleurésies séro-fibrineuses aiguës primitives, la guérison est rapide, spectaculaire : les signes fonctionnels, toux, dyspnée, douleurs thoraciques, s'amendent en quarante-huit heures. L'apyrexie s'installe en quelques heures, l'état général est transformé avec euphorie et reprise de l'appétit quasi constante. L'épanchement se tarit en huit à dix jours, parfois sa régression s'amorce avec un certain décalage. Le retour de l'image radiologique à la normale se fait dans un délai moyen de quinze jours, sans séquelle pleurale radiologiquement apparente : les auteurs ne jugent pas bon de vérifier la liberté pleurale, mais admettent que l'expérience serait sans doute possible et convaincante. Il n'est pas interdit, disent-ils, de penser que certain cas puisse guérir sans symphyse, tant le jeu diaphragmatique apparaît rigoureusement normal au décours du traitement.

Seule la vitesse de sédimentation met un certain temps à revenir à la normale.

Un seul cas de rechute est observé : une reprise du traitement pendant une semaine amène la guérison définitive.

Trois tests permettent la suspension du traitement : une image radiologique normale, une vitesse de sédimentation normale, une débâcle urinaire franche, suivie d'une diurèse élevée pendant quatre ou cinq jours.

Ces résultats sont d'autant plus brillants que le traitement a été institué plus précocement : ces notions expliquent l'action incomplète du corticotrope sur les épanchements subaigus ou chroniques. L'état général s'améliore moins vite tandis que l'apyrexie s'installe progressivement. Dans ces cas, l'épanchement n'est pas le plus souvent intéressé par le médicament, tout au plus peut-on s'attendre à une résorption partielle ou à la non reproduction du liquide après ponction évacuatrice, laissant l'espoir d'une symphyse lente. Cependant, il serait injuste de minimiser ces résultats, mêmes incomplets, puisqu'ils permettent l'amorce d'une réexpansion pulmonaire, prélude à une intervention chirurgicale limitée.

Les auteurs ne déplorent aucun accident de dissémination tuberculeuse et d'hyperfonctionnement surrénalien.

Peu après, ils appliqueront ce traitement à une méningite tuberculeuse arrivée à la phase agonique terminale malgré les antibiotiques. 10 mg quotidiens d'ACTH intra-veineux poursuivis pendant quarante-cinq jours suffisent à amener en dix jours une guérison clinique et la normalisation du liquide céphalo-rachidien. Ce résultat remarquable aura eu d'ailleurs l'honneur de la presse.

Pierre Trocmé, Chédal et Papagos présentent six cas de pleurésies tuberculeuses traitées par l'ACTH en injections intra-musculaires : 100 mg par jour pendant dix à quinze jours.

Leurs résultats sont sensiblement analogues aux précédents.

Cependant, ils insistent sur la lenteur avec laquelle la vitesse de sédimentation se normalise.

Dans les deux cas où les auteurs n'associent pas d'emblée les antibiotiques à l'ACTH, ils constatent l'apparition de lésions parenchymateuses, d'ailleurs discrètes.

Lebacq et Mlle Tirzmalis apportent, par le nombre de malades traités à l'ACTH, des renseignements précieux.

Ils emploient les deux méthodes actuellement en faveur : les perfusions lentes intra-veineuses à la dose de 10 mg et la voie intra-musculaire aux doses décroissantes allant de 80 à 60, puis 40 mg. La durée moyenne du traitement est de dix-huit jours, les antibiotiques étant poursuivis bien au delà.

Sur trois péricardites ainsi traitées, les résultats sont très inégaux, puisque dans un cas, l'épanchement se tarit en dix jours, et dans un autre cas en deux mois. La symphyse du péricarde ne peut être évitée chez ces trois malades. Les trois ascites soumises à l'ACTH sont des échecs : le liquide ne disparaît en moyenne qu'au bout de deux mois. Les trois péritonéoscopies révèlent des symphyses relativement modérées.

Les auteurs présentent en outre neuf cas de pleurésies séro-fibrineuses aiguës et enregistrent six succès spectaculaires : le liquide pleural disparaît en dix jours. Trois cas peuvent être considérés comme des échecs, l'épanchement ayant mis plus d'un mois pour disparaître. Les quatre cas de pleurésies subaiguës équivalent à quatre échecs.

Les auteurs ne contrôlent la liberté pleurale que chez quatre de leurs pleurésies aiguës apparemment guéries : dans la moitié des cas, ils constatent une plèvre pratiquement libre avec des brides peu importantes ; les deux autres malades sont porteurs d'une symphyse étendue rendant impossible le décollement.

Les auteurs, qui avaient le ferme espoir de protéger leurs malades contre la symphyse cicatricielle, ne considèrent pas leur expérience encourageante. Peut-être sont-ils pessimistes quand il s'agit de pleurésies qui, autrefois, provoquaient de larges pachypleurites dans la majorité des cas. Il est même étonnant de constater qu'ils n'aient pas été agréablement surpris par ce pourcentage (50 % de pneumotests positifs).

Au reste, ils ne signalent aucun accident de diffusion bacillaire.

Klotz et Guez apportent cinq cas de pleurésies aiguës primitives ou secondaires à des tuberculoses pulmonaires, soumises à l'ACTH intra-veineux ou intra-musculaire.

Quatre malades voient leur épanchement disparaître en dix à quinze jours : le dernier cas fait une rechute.

La cortisone est utilisée dans un cas aigu avec succès : le malade voit disparaître son épanchement après quinze jours. Cependant, l'année suivante, apparaît une ostéo-arthrite tuberculeuse du poignet. Le dernier cas est un pyo-pneumothorax tuberculeux arrivé au stade ultime. Une cure mixte d'ACTH et de cortisone amène une telle amélioration de l'état général et de l'état local qu'on pratique peu après une décortication pleurale suivie de guérison totale.

Les auteurs remarquent que les lésions pulmonaires préexistantes ne sont pas aggravées par la cure d'hormone, avec cependant possibilité d'apparition de foyers tuberculeux à échéance lointaine. Par contre, la symphyse pleurale n'est pas évitée en général. Ils conseillent donc des cures courtes et des doses minimes : ACTH 10 mg, cortisone 25 mg, associées aux antibiotiques.

Cata et Mercier se conforment à la méthode d'Even chez sept sujets présentant une réaction pleurale de pneumothorax.

Ils enregistrent la disparition rapide du liquide pleural dans les sept cas : l'un d'eux, porteur d'une pleurésie chronique à poussées, fait une rechute peu après la cure d'ACTH.

La résorption du liquide se fait au prix de séquelles pleurales notables mais ne s'accompagne d'aucune évolution de la tuberculose pulmonaire collabée.

Utilisant la même technique, SIMONEL et ses collaborateurs comparent deux observations de pleurésie aiguë : l'une est spectaculaire, l'épanchement disparaissant en cinq jours sans séquelle pleurale ; l'autre moins favorable, avec résorption lente et rechute importante, aboutissant à une pachypleurite considérable.

MORAND, FRESNAUD et WULLAERT publient un cas de polysérite tuberculeuse avec ascite et épanchement pleural, chez qui 10 mg d'ACTH intra-veineux par jour suffisent à amener la guérison en huit jours, alors que le malade évoluait vers la cachexie et la mort malgré les antibiotiques.

Mais c'est peut-être dans le traitement de la méningite tuberculeuse qu'on enregistre les plus beaux résultats.

Comme EVEN et SORS, DEPARIS et SARRAZIN obtiennent la guérison de deux méningites tuberculeuses par 10 mg d'ACTH intra-veineux poursuivi pendant un mois, associé aux antibiotiques par voie générale.

Ils observent la reprise des altérations du L.C.R. dans les semaines qui suivent la fin du traitement. Dans les deux cas, elles disparurent spontanément.

FOUQUET et HEIMANN sont aussi satisfaits de cette méthode thérapeutique qui a l'avantage d'éviter l'administration de la streptomycine en injection intra-rachidienne : ACTH intra-veineux et streptomycine intra-musculaire associées à l'INH suffisent à amener la guérison en quelques semaines.

Perreau, Fresneau et Bouvelot déplorent, au cours de l'évolution d'une méningite tuberculeuse, un syndrome de section physiologique de la moelle avec arachnoïdite spinale : quinze jours d'ACTH intra-musculaire à la dose quotidienne de 100 mg amènent une guérison clinique complète ; l'image de blocage radiologique est inchangée.

Celso, en Argentine, avait publié un cas semblable au cours de l'année 1953.

Paraf et Madeleine Paraf s'attaquent à la méningite tuberculeuse chronique en utilisant soit 100 mg intra-musculaires d'ACTH pendant cinq jours, soit 40 à 80 mg d'hydrocortisone *per os*. Ils obtiennent des améliorations considérables.

Enfin Ashby et Grant, tout récemment, rapportent une statistique concernant douze méningites tuberculeuses traitées par streptomycine intra-musculaire et intra-rachidienne et par INH.

Sur six traitements antibiotiques isolés, on observe deux guérisons complètes, trois guérisons avec séquelles méningées importantes, un décès.

Six malades ont reçu en outre 100 mg de cortisone par jour : tous ont guéri plus rapidement et sans séquelle.

L'ACTH et la cortisone revêtent alors une importance thérapeutique considérable.

Des critiques s'élèvent actuellement contre l'effet irritant des injections quotidiennes intra-rachidiennes de streptomycine que l'on répète pendant de longs mois. On leur attribue un certain nombre de méfaits, en particulier chez les jeunes enfants : surdité précoce et syndromes convulsifs.

Bulkeley pense que leur suppression doit amener de grands progrès dans la thérapeutique de la méningite tuberculeuse. Dans le but d'éviter la formation de l'exsudat épais basal et le développement de l'endartérite tuberculeuse,

il remplace la streptomycine intra-rachidienne par un traitement d'INH buccal associé à l'ACTH intra-musculaire, 25 à 100 mg pendant une semaine suivant l'âge du malade. L'expérience porte sur trente et un cas comparés à trente et un cas soumis au traitement classique. Le taux de mortalité passe alors de 50 % à 6,45 % sans qu'on ait pu observer d'évolution de tuberculose pulmonaire et sans accident de surdité.

Peut-être a-t-on trouvé le moyen d'éviter les risques et les ennuis de la ponction lombaire quotidienne.

Il est possible que dans un avenir prochain l'ACTH et la cortisone deviennent, associés aux antibiotiques par voie générale, les médicaments spécifiques de la redoutable méningite tuberculeuse.

ACTION BIOLOGIQUE DE L'ACTH ET DE LA CORTISONE SUR L'ORGANISME

Tout traitement par ces hormones amène une série de perturbations au sein de l'organisme qu'il n'est pas inutile de connaître.

Si ces perturbations sont encore mal codifiées aujourd'hui, nous pouvons espérer qu'elles faciliteront dans les années à venir la compréhension de l'action anti-inflammatoire des corticoïdes.

Elles ont au moins le mérite de nous éclairer sur les effets secondaires de la corticothérapie.

Nous fragmenterons l'étude de cette action biologique en séparant arbitrairement les effets métaboliques et hématologiques des effets organiques et de l'action anti-inflammatoire de ces médications.

L'ACTH provoquant la sécrétion d'hydrocortisone au niveau du cortex surrénal, il n'y a pas lieu de différencier ces deux hormones quant à leur action vis-à-vis de l'organisme.

Effets métaboliques

Métabolisme des glucides.

L'ACTH et la cortisone, comme les autres 11-oxystéroïdes, augmentent la glycémie avec diminution de la tolérance aux hydrates de carbone. Pour Sragué, ces hormones assurent le renouvellement des réserves hydro-

carbonnées au dépens des protéines qui sont dégradées en acide aminés, puis resynthétisées en glycogène. INGLE pense à un stockage des glucides sous forme de graisse.

En clinique humaine, on peut constater quelquefois une diminution de la tolérance au glucose, une élévation de la glycémie et une hyperpyruvicémie : ce diabète cortisonique possède la caractéristique d'être insulino-résistant, de pouvoir être atténué par l'administration de glutathion, mais surtout d'être bénin et transitoire.

La glycosurie devra être surveillée mais, légère, elle ne constitue pas une contre-indication.

GRIVAUX affirme d'ailleurs qu'on ne retrouve aucune glycémie augmentée aux doses de 100 mg de cortisone.

Le diabète lui-même n'est pas une contre-indication absolue à la corticothérapie s'il est bien équilibré, mais il faut alors augmenter les doses d'insuline (BICKEL).

Métabolisme des protides.

Les modifications apportées à ce métabolisme sont en partie la conséquence de l'action des hormones sur la nucléogénèse.

L'excrétion uréique est augmentée, comportant également une élimination importante d'acides aminés et un équilibre azoté négatif (MARTIN).

L'uricurie et la créatinurie augmentent au cours du traitement ; cette intensification du catabolisme azoté se traduit cliniquement par la réapparition de l'appétit chez les malades, mais aussi par un certain degré de fonte musculaire masquée par la surcharge graisseuse des tissus sous-cutanés, contre-indiquant les hormones chez les cachectiques. On lui attribue également l'hypokaliémie et, de ce fait, l'asthénie, la tachycardie et les myalgies observées parfois chez les malades soumis aux hormones. Le potassium est en effet retenu électivement dans les cellules,

toute destruction des protéines intra-cellulaires libère cet ion dans la circulation.

L'ostéoporose, fort rare, est une conséquence de la diminution de la trame protéique osseuse.

Métabolisme des lipides.

Les corticoïdes augmentent l'anabolisme lipidique, mais le mécanisme de ce dépôt de graisse est mal connu.

On observe parfois une légère augmentation des corps cétoniques, du cholestérol total et des phospholipides dans le sang (COSTE).

Les perturbations de ce métabolisme sont fréquentes et se traduisent par l'obésité du type Cushing : faciès lunaire, acné, obésité respectant le tronc et les membres.

Métabolisme des électrolytes.

L'ACTH et la cortisone favorisent la rétention hydro-saline et la déperdition du potassium.

Pour COSTE, l'eau et le potassium sont chassés des cellules, l'eau s'achemine vers les espaces extra-cellulaires tandis que le potassium s'élimine par l'urine. Le sodium pénètre alors dans les cellules provoquant une rétention de chlorure de sodium.

GRIVAUX remarque que cette rétention chlorurée est passagère en début de traitement : elle est suivie d'une élimination accrue du chlorure de sodium. C'est alors que l'excrétion exagérée de chlore, de sodium et de potassium pourrait conduire à des accidents d'alcalose.

En clinique, la rétention hydro-saline peut aboutir à des œdèmes localisés aux parties déclives des tissus sous-cutanés, responsables en grande partie d'une augmentation marquée et soudaine du poids. Rarement, elle se manifeste sous forme d'épanchement séreux ou d'œdème pulmonaire et cérébral.

L'observation d'un régime déchloruré strict suffit en général à éviter ces complications. Sinon il faut suspendre la corticothérapie et entreprendre un traitement diurétique.

La rétention hydro-saline est également rendue responsable de l'hypertension généralement modérée et transitoire.

Cependant, toute atteinte rénale, cardiaque, toute hypertension permanente enlèvent la possibilité d'un traitement hormonal.

Effets hématologiques

Les effets des hormones sur les éléments du sang sont assez caractéristiques pour avoir été utilisés par Thorn comme méthode d'appréciation de la réactivité surrénale à la stimulation hypophysaire.

L'action la plus notable porte sur les éosinophiles qui diminuent dans la proportion de 40 à 60 %. La nature de cette éosinopénie reste inconnue.

Les lymphocytes subissent également une diminution nette qui atteint en moyenne 25 % sous l'effet des corticotropes. Cette lymphopénie a pour origine la destruction du tissu lymphoïde comme en témoigne l'involution des ganglions lymphatiques, du thymus et de la rate des cobayes soumis aux hormones (Ingle).

L'augmentation des polynucléaires et des hématies, la diminution des globulines sanguines sont plus discrètes et plus discutées.

Parallèlement à l'augmentation des plaquettes et à l'inhibition de l'héparine, le pouvoir coagulant du sang est souvent intensifié dans de faibles proportions : Cosgriff, Coste, Even rapportent même des accidents de thromboses veineuses constituant des complications sérieuses et conseillent de combattre tous signes d'apparition de stase veineuse.

Des antécédents phlébitiques, coronariens, un raccourcissement du temps de coagulation contre-indiquent toute corticothérapie.

Effets organiques

Action sur les glandes endocrines.

Les hormones semblent avoir une action dépressive sur la thyroïde et sur les glandes sexuelles : aménorrhée, diminution de la libido parfois signalée chez les hommes, sont des effets secondaires peu frequents, peu gênants et toujours transitoires, qui sont le fait de cures prolongées.

Administrées à fortes doses ou chez des sujets particulièrement sensibles, l'ACTH et la cortisone provoquent des syndromes d'hypercorticisme voisins de la maladie de Cushing. Ces accidents sont très fréquents et se caractérisent par une obésité représentée par une infiltration adipeuse sous-cutanée, un faciès lunaire, de l'acnée, accompagnés d'hirsutisme et de vergetures abdominales. L'arrêt du traitement s'impose alors, tandis que ces signes se dissiperont lentement.

Plus intéressant est l'effet inhibiteur de la cortisone sur le cortex surrénal : nous y reviendrons ultérieurement.

En clinique, cet hypofonctionnement surrénalien s'objective par la diminution de l'excrétion urinaire des 17-cétostéroïdes : il prend de l'importance dans les jours qui suivent l'arrêt de la thérapeutique, car la glande met un certain temps à récupérer une fonction normale. Laurent l'appelle « le syndrome du vingt au trentième jour ».

Cette dépression se traduit par une asthénie et par une fragilité plus grande de l'organisme aux agressions microbiennes. Zizine en biologie, Turiaf en clinique, ont montré que 10 mg de propionate de testostérone par

semaine, administrés simultanément, empêchaient cette mise en état d'inertie de la surrénale. HENCH recommande, au cours des traitements de longues durées, des cures alternées d'ACTH et de cortisone afin de provoquer de temps en temps une stimulation glandulaire.

Action sur le cortex cérébral.

Dès les premiers essais thérapeutiques, HENCH et ses collaborateurs avaient noté des modifications psychiques qui s'exerçaient chez leurs malades dans le sens d'une euphorie et d'une sensation de bien-être. Cette euphorie est de règle en début de traitement et n'est pas liée à l'amélioration éventuelle des phénomènes pathologiques, car elle peut se manifester sans elle.

Il faut signaler cependant la fréquence de l'insomnie et de l'irritabilité.

COSTE et LEQUESNE signalent des cas de manies dépressives et de crises comitiales au cours de traitements cortisoniques. Ces accidents nerveux furent vite jugulés par l'adjonction de sulfate de magnésium intra-veineux qui permit la reprise du traitement.

On attribue ces perturbations psychiques à la rétention hydro-sodique génératrice d'œdème cérébral, ce dernier étant résorbé sous l'action du sulfate de magnésium. Elles peuvent apparaître aux petites doses : DEPARIS et SARRAZIN citent le cas d'un malade n'ayant reçu que 120 mg d'ACTH en une semaine et qui présenta un délire aigu suivit de coma. L'arrêt du médicament amena la sédation des troubles psychiques.

On a signalé des crises d'excitation maniaque et de délire, des états confusionnels. Ces troubles mentaux ne surviennent que chez des sujets tarés, déjà prédisposés par un passé personnel ou héréditaire.

Des antécédents psychiatriques chargés contre-indiquent le traitement hormonal.

Action sur le tube digestif.

Les études de SPIRO et de REIFENSTEIN ont mis en évidence le rôle stimulant que possèdent l'ACTH et la cortisone sur la sécrétion gastrique. L'augmentation de la sécrétion acide et pepsique de l'estomac atteint la quantité observée au cours de l'ulcère gastrique (GRAY).

La stimulation de l'appétit en est l'incidence favorable. Par contre, les accidents ulcéreux ne sont pas rares : BUSBY note chez un enfant de 12 ans traité par Cortisone et ACTH pour un rhumatisme articulaire aigu, l'apparition d'un ulcère gastrique qui céda spontanément à l'interruption du traitement hormonal. DAVIS et ZELLER font la même constatation chez une femme de 29 ans traitée à la cortisone : apparition d'ulcères peptiques multiples avec hématémèses et guérison un mois après l'arrêt de la cortisone.

FORBES rappelle le danger d'administrer l'ACTH aux malades souffrant d'un ulcère gastrique. A l'opposé, la cortisone aurait une action favorable.

BECK et ses collaborateurs rapportent des cas de perforations gastriques durant des traitements cortisoniques.

D'autres auteurs signalent des ulcérations intestinales avec parfois des perforations au cours de corticothérapies.

Chez un malade sans passé gastrique, l'administration d'anti-acides suffit à combattre ces troubles, mais chez un sujet à antécédents ulcéreux gastro-duodénaux, il est indubitable que cette hypersécrétion gastrique puisse aboutir à la réactivation de l'ancienne ulcération.

Ainsi les colitiques, les sujets porteurs d'ulcérations gastriques en activité ou anciennes, les dyspeptiques, ne pourront bénéficier d'une cure hormonale.

Action sur les phanères.

BAKER, INGLE et LI observent chez l'animal soumis aux hormones un amincissement de la peau avec atrophie rela-

tive des glandes sébacées et épaisissement du tissu conjonctif sous-épidermique : ils citent quelques cas cliniques de sujets soumis aux hormones chez qui on retrouvait ces mêmes altérations des phanères avec inhibition de la croissance des cheveux et kératose pilaire.

Action anti-inflammatoire de l'ACTH et de la cortisone

C'est l'action thérapeutique essentielle des deux médicaments : leur apparition en 1949 amenait un énorme progrès dans le traitement des inflammations non infectieuses et laissait au second plan les anti-inflammatoires classiques : les dérivés pyrazolés, aspirine et pyramidon, et le salicylate de soude.

Cette action anti-inflammatoire a été contrôlée par de nombreux travaux expérimentaux.

Mach observe, après introduction de talc dans le péritoine du cobaye, l'action préventive de la cortisone sur la péritonite encapsulante.

Romani étudie l'action de l'ACTH et de la cortisone sur l'abcès de fixation expérimental.

Les modifications apportées par les hormones sont d'ordres qualitatifs et quantitatifs : on note prioritairement une diminution de la perméabilité capillaire et de la prolifération des néocapillaires. Secondairement, on assiste à la constitution d'un granulome peu épais et pauvre en éléments cellulaires et fibrillaires : diminution des réactions conjonctives, diminution des fibroblastes et des macrophages.

Wilhelmi précise ces propriétés anti-inflammatoires des hormones par une série d'expériences sur l'animal ; il obtient une inhibition de l'inflammation et de l'œdème causés par l'huile de croton chez la souris et le lapin et par la formaline chez le rat. Soumettant également aux hormones

des inflammations dues aux ultra-violets et aux albumines étrangères, il constate une inhibition des réactions inflammatoires. Le tonus capillaire est augmenté, la perméabilité des petits vaisseaux est diminuée. Par contre, l'urticaire histamique n'est nullement entravé par les corticoïdes. L'auteur en conclut que les hormones n'ont pas d'action anti-histaminique.

GRAY et ses collaborateurs observent une inhibition de l'inflammation au niveau de l'abcès de fixation soumis à la cortisone, mais ils ne peuvent protéger le rat contre le choc histaminique.

EBERT et BARCLAY provoquent au niveau de l'oreille du lapin une inflammation non spécifique : ils traitent ainsi un groupe de lapins pendant quatre à sept jours, avec une dose quotidienne de 5 à 10 mg de cortisone. L'œdème disparaît, la rougeur s'estompe très rapidement.

Une augmentation du tonus vasculaire des artérioles se produit chez tous les animaux : les accumulations de leucocytes dans l'endothélium artério-capillaire disparaissent. Les animaux dont le tissus conjonctif est normal réagissent également à la cortisone par une augmentation du tonus vasculaire artériolaire.

En cas de tuberculose, la cortisone protège l'endothélium vasculaire, mais des thromboses se produisent néanmoins au voisinage des tubercules.

Ainsi, pour les auteurs, l'essentiel de l'action anti-inflammatoire de la cortisone réside en une diminution de la vaso-dilatation et de la perméabilité capillaire des petits vaisseaux, en une inhibition de la diapédèse : la résistance de l'endothélium en est renforcée.

Grâce au pouvoir antihyaluronidique, la perméabilité tissulaire se trouverait aussi diminuée.

RAGAN, puis SPAIN, observent l'action préventive de la cortisone sur le tissu de granulation.

Baker et Whiteker constatent la pauvreté en néo-vaisseaux des granulations inflammatoires traitées par la cortisone ou l'ACTH.

Seifter et Baeder invoquent une diminution de la perméabilité capillaire, mais aussi de la perméabilité tissulaire grâce au pouvoir antihyaluronidasique de la cortisone : ainsi serait expliquée la diminution de l'œdème dans les tissus enflammés.

Pour Sourdat, la cortisone influencerait la production d'histamine et pourrait inhiber la production ou l'activité de certains enzymes à action inflammatoire, tels que l'hyaluronidase et les enzymes protéolytiques du type fibrinolyse.

Aguet et Favez admettent une action anti-toxique des hormones qui inhiberaient au niveau des tissus l'intoxication due aux métabolites issus des foyers exsudatifs primitifs. La perméabilité tissulaire serait diminuée, offrant une barrière efficace aux intoxications.

Ce n'est pas l'avis de Coste et de ses collaborateurs : la cortisone freine la perméabilité des vaisseaux par son action antihyaluronidasique et protège ainsi le foyer inflammatoire de substances toxiques venues du sang. Elle s'oppose à la migration leucocytaire, à la diapédèse qui a pour effet de diminuer la richesse de l'infiltrat en cellules. Par contre, elle augmente la perméabilité des cellules expliquant la diffusion des agents nocifs, issus du foyer primitif, à travers les tissus environnants.

Waldman admet une diminution de la perméabilité vasculaire et une augmentation de la perméabilité tissulaire qu'il attribue, contrairement aux données classiques, à une augmentation du taux d'hyalurodinase.

L'action anti-inflammatoire de l'ACTH et de la cortisone semble donc être essentiellement liée à une augmentation du tonus capillaire et à une diminution de la perméabilité capillaire. Cette inhibition de la diapédèse se traduirait par

une absence d'exsudation tissulaire, par la pauvreté en cellules inflammatoires issues du sang ; les cellules fibroblastiques n'édifieraient pas de tissus conjonctifs (Fréour).

Ainsi, l'effet tissulaire est secondaire à l'effet vasculaire : cette notion n'est pas reconnue par tous les auteurs : certains biologistes admettent une action directe de l'ACTH et de la cortisone sur les tissus, soit par une action antihyaluronidasique contrôlée par la majorité des auteurs, soit par une action antihistaminique prônée par quelques-uns.

Nous en sommes encore dans le domaine de l'hypothèse et nous devons nous contenter de dire que les hormones ont une action anti-inflammatoire à la fois vasculaire et tissulaire.

Quoi qu'il en soit, les tissus collagène, réticulo-endothélial, et vasculaire, sont profondément influencés dans leur activité par la cortisone et l'ACTH. Ces hormones bloquent les réactions inflammatoires de ces tissus qui sont à la base d'innombrables processus pathologiques morbides et qui représentent l'origine physio-pathologique de très nombreux symptômes observés au cours de maladies diverses. L'action inhibitrice de la cortisone sur ces réactions explique son large champ d'application.

En supprimant les obstacles inflammatoires de certaines affections, les hormones facilitent sans doute l'action des médications spécifiques sur les tissus pathologiques.

Il est reconnu cependant que l'inflammation est une réaction de l'organisme à l'agression toxique ou infectieuse. Si elle dépasse parfois son rôle de défense, son inhibition peut entraîner la diffusion de l'agent pathologique.

Nous abordons alors l'action pro-infectieuse du traitement hormonal dont elle est le grand danger. Confirmée par des travaux expérimentaux et par des constatations cliniques, elle n'est pour beaucoup de médecins que la conséquence de l'effet anti-inflammatoire.

ACTH et cortisone peuvent aggraver ou provoquer l'apparition d'infections intercurrentes à germes figurés ou à virus ; en clinique, cette action pro-infectieuse s'objective par des infections banales (abcès chaud, pyodermites), mais surtout, nous l'avons vue, par la réactivation des processus tuberculeux.

Les raisons invoquées pour expliquer cette tendance des hormones à propager l'infection, sont multiples et contradictoires.

White l'attribue à la diminution de la réserve des lymphocytes ; Spain à la diminution de l'activité des macrophages.

Molomut et Anthropol y voient la conséquence d'une inhibition des diverses fonctions du système réticulo-endothélial.

Crabbé pense qu'il s'agit d'un affaiblissement des phénomènes immunitaires liés à l'affaiblissement de l'allergie : diminution du pouvoir phagocytaire et de la formation des anticorps pendant le traitement cortisonique ; Kligman a mis en doute cette inhibition de la phagocytose et des anticorps circulants.

Delaunay admet la diminution du pouvoir phagocytaire des polynucléaires mais non celle des macrophages uniquement réduits en nombre au niveau des foyers enflammés. La cortisone et l'ACTH s'opposeraient à la formation des anticorps, soit par atrophie des organes lymphoïdes, soit par inhibition de la réaction antigène-anticorps. En fait, pour l'auteur, l'action pro-infectieuse est modérée.

Pour Hench, les hormones abaissent le taux des globulines sanguines, supports de la réaction antigène-anticorps.

Et si Germuth et Ottinger pensent qu'une inhibition de la genèse des globulines spécifiques est possible chez le lapin, ce phénomène ne semble pas reconnu par Lurie et par Robinson.

Selon GREEN, le phénomène essentiel serait une inhibition des mitoses : cortisone et ACTH retarderaient l'apparition des tissus de granulation et en réduiraient la production, expliquant ainsi la possibilité de diffusion du processus infectieux.

D'ARCY HART invoque l'action anti-enzymatique de la cortisone : cette dernière inhiberait l'hyaluronidase, l'héparine, la protéase, etc., et freinerait la cicatrisation et les défenses tissulaires.

La diminution de la diapédèse, pour OPSAHL et SEIFTER, outre son rôle dans le blocage de la diapédèse, retarde l'action des anticorps, des enzymes bactériolytiques, des antibiotiques et gêne l'élimination des toxines issuent des foyers infectieux.

BERNARD et KREIS attribuent l'action aggravante des hormones aux modifications de l'activité hyaluronidasique du sérum.

Pierre BOURGEOIS et ses collaborateurs, sans prendre position, s'interrogent sur le mécanisme des aggravations infectieuses et en particulier tuberculeuses.

Faut-il faire intervenir une diminution des anticorps, soit inhibés dans leur formation, soit détruits dans l'organisme?

S'agit-il d'une action inhibitrice sur les réactions locales de défense ou encore de conditions favorables à la biologie du bacille de Koch apportées par les 11-oxystéroïdes. Ils insistent surtout sur la liquéfaction rapide du caséum.

CANETTI se demande également si l'action des corticoïdes ne porterait pas directement sur les bacilles dont ils accéléreraient le métabolisme et raviveraient la virulence tout en les rendant plus sensibles aux agents anti-infectieux. Cette action directe sur les bacilles est niée par BLOCH, VENNESLAND et GURNEY.

Lederer, Mannes et Derriks soulèvent une hypothèse bien différente : jusqu'à quel point, disent-ils, l'action diabétogène des hormones administrées à hautes doses n'interviendrait-elle pas dans la diminution de la résistance à l'infection.

Plus intéressante nous a paru l'hypothèse soulevée par Sourdat dans sa thèse inspirée d'ailleurs par Pierre Bourgeois.

Après avoir rappelé les travaux de Taubenhaus et Amromin sur l'altération des défenses organiques en cas d'insuffisance surrénalienne, il insiste sur le pouvoir inhibiteur de la cortisone vis-à-vis de la sécrétion surrénale. Cette inhibition est prouvée par la baisse des 17-céto-stéroïdes urinaires et, en cas de cure prolongée, par la tendance des malades à l'insuffisance surrénale au décours du traitement.

Il est possible que cet état d'insuffisance fonctionnelle contribue à amoindrir la résistance aux agressions infectieuses.

Cette hypothèse expliquerait entre autre la latence des complications infectieuses au cours du traitement où l'insuffisance surrénale est masquée par la cortisone de synthèse et leur fréquence en fin de cure, au moment où l'action anti-inflammatoire disparaît brusquement et où l'organisme perd ses moyens naturels de défense.

Il ne s'agit là que d'une supposition qui laisse subsister encore bien des inconnues sur le mécanisme d'action de l'ACTH et de la cortisone vis-à-vis de l'infection. On comprend mal en effet que l'ACTH, excitant physiologique de la sécrétion cortico-surrénalienne, soit rendu également responsable d'accidents infectieux : il provoquerait pour certains auteurs une hyperstimulation de la glande, la vidant littéralement.

Tout au plus, cette hypothèse peut rendre compte de la fréquence plus grande des accidents de diffusion bactérienne déplorés au cours de traitements cortisoniques.

L'ACTH et la cortisone ont des effets biologiques, thérapeutiques et pro-infectieux trop semblables pour qu'on admette une différence dans leur mode d'action qui se situe encore au stade des hypothèses.

Augmentation du tonus vasculaire et diminution des réactions de défense tissulaires, tel est l'essentiel de nos connaissances actuelles.

ÉTUDE CLINIQUE

A la lumière des travaux de RAVINA sur la Butazolidine, de LINQUETTE sur la cortisone, et d'EVEN pour l'ACTH, il est hors de doute que les pleurésies séro-fibrineuses tuberculeuses aiguës bénéficient d'un traitement anti-inflammatoire.

L'action bienfaitrice des anti-phlogistiques semble porter à la fois sur les signes généraux et fonctionnels, sur l'épanchement et sur la symphyse pleurale terminale, résultats qui donnent l'espoir d'améliorer le pronostic relativement sévère des épanchements pleuraux tuberculeux.

L'étude comparative de l'action thérapeutique de ces trois médications anti-inflammatoires a pu être réalisée dans le service de Pneumologie-Phtisiologie de l'Hôpital Maritime de Toulon. Au cours des années 1954 et 1955, vingt-trois jeunes militaires porteurs de pleurésies tuberculeuses aiguës primitives ont été soumis tour à tour à la Butazolidine, à la cortisone et à l'ACTH.

Ces vingt-trois observations concernent des tuberculoses pleurales du jeune, dont la plupart sont contemporaines d'une primo-infection.

Il s'agit donc de pleurésies où les phénomènes inflammatoires et allergiques prennent le pas sur la lésion tuberculeuse spécifique, et d'infection tuberculeuse sur laquelle les anti-phlogistiques ont le plus de chance d'agir avec succès.

OBSERVATIONS

Observation I

L... (Louis), 20 ans, matelot, entre dans le service le 14 juin 1954 pour syndrome pleural gauche dont le début remonte au 7 juin.

A son entrée dans le service, le malade présente une asthénie et une anorexie considérable, il est fébrile à 38°5, dyspnéique, conséquence d'un point douloureux au niveau de la base gauche.

L'examen physique et la radiographie objectivent un épanchement pleural couvrant la presque totalité de l'hémithorax gauche et dépassant le niveau de la clavicule. La dextrocardie est considérable.

La ponction exploratrice retire 20 cc de liquide citrin, rivalta +, à formule leucocytaire mixte et sans B.K.

La numération-formule montre une polynucléose à 81 %. La vitesse de sédimentation est à 61 mm. L'intra-dermo-réaction à 10 unités est fortement positive, avec la notion d'un virage récent de l'allergie.

On institue ce même jour la Butazolidine à la dose de trois suppositoires de 250 mg. Traitement symptomatique et régime déchloruré lui sont associés.

Le 19 juin, l'aggravation des signes généraux et onctionnels et un épanchement pleural qui ne veut pas amorcer sa résorption nous font pratiquer une ponction évacuatrice d'un litre qui soulage le malade. La radioscopie, après ponction, montre, outre une diminution de l'épanchement, la création d'une pneumo-séreuse. Progressivement, l'état général s'améliore et les signes fonctionnels s'atténuent tandis que s'organise une image radiologique de pleurésie

cloisonnée de la grande cavité gauche : on remarque trois niveaux hydro-aériques étagés et remontant par paliers jusqu'à la clavicule.

Le 22 juin, on substitue à la Butazolidine le PAS et l'INH, poursuivis jusqu'au quatre-vingtième jour. L'état général se normalise lentement, le malade restera fébrile jusqu'au début du mois de juillet : l'épanchement est alors en nette régression, la vitesse de sédimentation est à 23 mm. Un examen du fond d'œil et une ponction lombaire ne décèlent aucun signe de diffusion bacillaire.

A sa sortie, le 11 septembre 1954, le malade est encore asthénique, la vitesse de sédimentation est à 15 mm et les séquelles pleurales sont importantes. Les niveaux d'hydropneumothorax gauche sont remplacés par une large bande de pachypleurite axillaire remontant jusqu'à la région apicale. Par ailleurs, un discret empâtement para-hilaire gauche ne s'accompagne pas d'image parenchymateuse suspecte.

Revu trois mois après à l'Hôpital Maritime de Brest, le malade est toujours porteur de séquelles pleurales importantes malgré une convalescence prolongée.

Observation II

D... (André), 22 ans, matelot, entre dans le service le 1er juillet 1954 à l'issue d'une convalescence d'un mois pour pleurésie séro-fibrineuse traînante de la base pulmonaire gauche datant de fin mars 1954 et s'accompagnant d'un virage de l'allergie.

Ce malade, alors au Maroc, présentait des signes généraux et fonctionnels limités et un épanchement pleural n'occupant que le quart inférieur de la plage gauche. Cet épanchement est accompagné d'un foyer d'opacités parenchymateuses hétérogènes et floues qui se projettent sous l'arc antérieur de la quatrième côte.

Sous l'effet du repos et d'un traitement calcivitaminique, l'état général et la fébricule se normalisent.

A l'entrée du malade dans notre service, l'état général subit un léger fléchissement, tandis que réapparaît un point douloureux à la base gauche. L'apyrexie se maintient.

L'examen clinique et radiologique ne montre aucun changement de l'épanchement et du foyer parenchymateux.

La ponction ramène 10 cc de liquide séro-fibrineux, à prédominance lymphocytaire. La vitesse de sédimentation est à 7 mm. Les bacilloscopies seront toutes négatives.

Le 5 juillet, l'augmentation de l'épanchement nous conduit à associer la Butazolidine (trois suppositoires) aux PAS et INH poursuivis jusqu'au soixantième jour.

Le 13 juillet, à l'arrêt de la butazolidine, l'état général s'est progressivement amélioré, tandis que la température est revenue à la normale. Disparition de la douleur thoracique.

L'épanchement s'est résorbé partiellement et le 7 août il ne reste, au point de vue pleural, qu'un symphyse du sinus C.D. gauche avec une discrète bande bordante axillaire. On note également une régression importante des opacités parenchymateuses précédemment décrite. La vitesse de sédimentation est à 4 mm. Cependant, devant une fébricule persistante, on associe au PAS et à l'INH la streptomycine. En quelques jours, ce jeune matelot devient définitivement apyrétique, il quittera le service le 7 septembre après avoir reçu 30 g de streptomycine. Son état général est alors excellent. Malgré les séquelles pleurales relativement importantes, les opacités parenchymateuses semblent en voie de régression. Il n'y a pas de signe de diffusion hématogène.

Nous avons revu ce malade à plusieurs reprises. Les séquelles pleurales diminueront peu à peu d'importance pour n'occuper en janvier 1955 que la région axillaire en une fine bandelette de pachypleurite s'étendant de l'apex au sinus C.D. gauche. L'infiltration parenchymateuse s'est progressivement rétractée et évolue alors vers la cicatrisation. Par contre, l'état général reste instable : une asthénie persistante et une fébricule vespérale obligent à un examen de fond d'œil et à une ponction lombaire qui ne montrent aucun signe de diffusion. La vitesse de sédimentation se maintient à 4 mm.

A ce malade, démobilisable, est conseillé un repos prolongé.

Observation III

D... (André), 24 ans, quartier-maître réserviste, entre dans le service le 20 septembre 1954 pour un syndrôme de pleuro-congestion de la base gauche ayant débuté trois jours auparavant.

A son entrée, le malade est asthénique, pâle, anorexique, les signes fonctionnels se limitent à une douleur thoracique gauche modérée. Une légère fébricule apparaîtra dans les jours suivants.

Signes physiques et radiographiques mettent en évidence une pleuro-congestion de la base gauche, avec prédominance des signes pleuraux : comblement du sinus C.D. et voile discret du tiers inférieur de la plage gauche. La vitesse de sédimentation est à 11 mm., l'allergie est positive et les bacilloscopies sont négatives.

Pénicilline et adiazine associées à un traitement symptomatique n'améliorent pas les signes généraux et fonctionnels.

L'épanchement pleural gauche augmente de volume pour atteindre le 1er octobre la moitié de la plage gauche. Le lendemain apparaît un point douloureux gauche, alors que la ponction exploratrice ramène un liquide séro-fibrineux stérile et lymphocytaire. On substitue alors au précédent traitement une cure de sept jours de Butazolidine à laquelle on associe PAS et INH. En quarante-huit heures, les signes fonctionnels s'atténuent. Le moral du malade, jusqu'alors déficient, devient excellent. Par contre, la température reste irrégulière pendant encore un mois. Le malade voit son poids diminuer de 4 kg tandis que la résorption de l'épanchement est très lente : le 11 novembre, le liquide occupe encore la moitié de l'hémithorax gauche ; la vitesse de sédimentation est à 46 mm.

Il faut attendre la moitié du mois de décembre pour voir l'état du malade se stabiliser. Ce jeune malade est alors apyrétique, il a repris 3 kg et sa vitesse de sédimentation est à 10 mm.

L'épanchement s'est tari, mais les séquelles pleurales gauche sont importantes sous forme d'une opacité dense, homogène de la base

gauche : l'hémicoupole diaphragmatique est surélevée, hypocinétique, le sinus C.D. est totalement comblé. Le parenchyme pulmonaire est intact.

Le PAS et l'INH sont arrêtés au soixantième jour et le malade sort le 23 décembre 1954 pour un séjour en maison de repos. S'il n'existe aucun signe de diffusion bacillaire, il persiste, outre une asthénie, des séquelles pleurales importantes.

Observation IV

G... (Emile), 20 ans, matelot, entre dans le service le 1er juillet 1954, pour pleurésie séro-fibrineuse gauche de la grande cavité.

Ce malade avait présenté, une vingtaine de jours auparavant, un petit foyer congestif de la base gauche, sans fièvre, et dont le nettoyage radiologique avait demandé huit jours.

A son entrée, le malade, toujours apyrétique, se plaint depuis trois jours d'asthénie, d'anorexie et de céphalées persistantes. En outre, l'apparition d'un point de côté atténué de la base gauche oriente le diagnostic vers une rechute du foyer congestif, cependant que l'examen physique révèle un syndrome pleural typique de la base gauche confirmé par une radiographie qui met en évidence une opacité pleurale localisée au quart inférieur de l'hémithorax gauche.

La ponction exploratrice retire 10 cc de liquide séro-fibrineux, stérile, riche en lymphocytes.

La numération-formule est normale et la vitesse de sédimentation atteint 30 mm.

Le 3 juillet, on institue la Butazolidine à la dose de trois suppositoires de 250 mg par jour, avec régime sans sel.

En quelques jours, l'état général s'améliore, l'apyrexie se maintient et le point de côté gauche disparaît.

En fin de cure, le septième jour, on note une résorption de l'épanchement. PAS et INH sont commencés dès le lendemain et poursuivis pendant soixante jours.

Le 16 juillet, l'épanchement s'est tari et la radioscopie ne montre plus qu'un sinus latéral émoussé et une hémiparésie diaphragmatique gauche.

Un mois après, on retrouve cette même image avec développement d'une pachypleurite discrète.

Le malade sort le 7 septembre, en parfait état général, et ne présente aucun signe de diffusion bacillaire.

Nous avons revu ce malade au cours de sa convalescence de quatre mois. Cliniquement, la guérison est complète, alors qu'il persiste des séquelles pleurales minimes, fines bandelettes de pachypleurite gauche avec sinus C.D. émoussé. En janvier 1955, l'image thoracique est pratiquement normale ; seul persiste un sinus latéral gauche émoussé et le malade peut reprendre un travail modéré le 1er février.

Observation V

B... (Joseph), 21 ans, matelot, entre dans le service le 9 mars 1954 pour pleurésie séro-fibrineuse de la grande cavité gauche.

Quatre jours auparavant, est apparu, chez ce jeune matelot, un point de côté gauche accompagné de dyspnée et sans fièvre.

Dans les antécédents de ce malade, on note uniquement du paludisme.

A son entrée dans le service, il est asthénique et anorexique et se plaint toujours d'un point de côté gauche. La dyspnée est très discrète : pas de toux ni d'expectoration. La température se maintient à 37°, le poids est stable.

Les signes physiques sont ceux d'un épanchement pleural limité à la base gauche. La radioscopie met en évidence l'épanchement pleural qui occupe alors le quart inférieur de l'hémithorax gauche.

La ponction pleurale donne une quantité minime de liquide citrin qui ne permet pas l'examen.

L'intradermo-réaction en janvier était alors positive à 10 unités. la numération-formule présente une polynucléose modérée à 73 %. La vitesse de sédimentation est à 22 mm. Les tubages gastriques sont stériles en B.K.

On se contente, devant un tableau d'épanchement pleural aussi discret, de prescrire calcium et vitamine C.

Dans les jours qui suivent, l'état général décline, la douleur thoracique s'intensifie, une fièvre progressivement ascendante et irrégulière apparaît, faisant craindre un accès palustre.

Parallèlement l'épanchement augmente de volume pour atteindre le 17 mars la presque totalité de l'hémithorax gauche provoquant une dextrocardie, une toux sèche et une dyspnée considérable.

Une ponction évacuatrice d'un litre de liquide séro-fibrineux permet d'améliorer la fonction respiratoire du malade. A l'examen biologique du liquide, la lymphocytose est prépondérante à 68 % (20 % de polynucléaires, 12 % de cellules endothéliales ; pas de B.K.).

Ce même jour on commence une cure de cortisone de sept jours à la dose de 150 mg par jour ; on y associe 3 g de chlorure de potassium, un régime sans sel et un solucamphre matin et soir.

Dès le surlendemain, la température est revenue à la normale, l'état général s'améliore considérablement : toux, dyspnée et douleur thoracique disparaissent, la tension artérielle reste à 12-6. Par contre la diurèse se maintient à 1 litre et au septième jour, si le liquide ponctionné ne s'est pas reformé, l'épanchement ne semble pas amorcer sa résorption.

On substitue alors à la cortisone : 10 mg de syncortyl, qui sera administré pendant vingt et un jours ; 1 g de streptomycine poursuivie jusqu'au trentième jour ; PAS et INH jusqu'au soixantième jour.

La température remonte dès le lendemain 25 mars et persiste deux jours, pour redevenir définitivement normale.

L'état général demeure excellent, mais l'épanchement pleural gauche se résorbera très lentement en un mois : il en sera de même pour la vitesse de sédimentation qui, le 13 avril, est à 6 mm.

Cependant, les séquelles pleurales seront peu importantes : symphyse discrète du sinus C.D. gauche avec une bande minime de pachypleurite axillaire ; aucune lésion parenchymateuse à la radiographie, aucun signe de diffusion bacillaire.

Le malade sort le 27 avril guéri cliniquement, avec un nettoyage radiologique presque complet.

Nous avons revu ce malade au cours de sa convalescence renouvelée jusqu'en fin août 1954 : la vitesse de sédimentation est régulièrement à 4 mm., l'état général est parfait.

Les séquelles pleurales se limitent à un sinus C.D. gauche partiellement comblé. Les clichés radiographiques ne montrent aucune image pulmonaire suspecte. Le malade est alors démobilisé et on lui conseille un repos relatif de six mois.

Observation VI

I... (Juan), 18 ans, matelot, entre dans le service le 9 juillet 1954 pour pleurésie séro-fibrineuse de la grande cavité gauche.

Le 3 juillet, le malade a ressenti un point de côté gauche violent et des frissons accompagnés d'une fièvre progressivement ascendante.

A son entrée, le malade est pâle, asthénique, anorexique et dyspnéique. Il présente une toux sèche, non productive et se plaint toujours d'une douleur à la base gauche. La température est à 39°5 : le malade garde son poids habituel : 70 kg.

Les signes physiques nous font confirmer le diagnostic du médecin de bord : l'épanchement pleural atteint la moitié de l'hémithorax gauche, tandis que la ponction pleurale retire 20 cc de liquide citrin, stérile, rivalta +, à cythologie mixte (lymphocytes 47 %, polynucléaires 43 %).

On a la notion d'un virage récent de l'allergie.

La numération-formule est normale. La vitesse de sédimentation est à 55 mm. Absence de B.K. aux tubages gastriques.

Le 10 juillet, on entreprend une cure de dix jours comprenant :

— Cortisone : 200 mg par jour en quatre prises ;

— Chlorure de potassium : 3 g ;

— Régime sans sel ;

— Solucamphre matin et soir et potion calmante.

Dans les jours qui suivent, l'état général s'améliore, l'appétit revient, le point de côté et la dyspnée disparaissent, tandis que la toux se calme. Mais la température ne revient à la normale que le 19 juillet pour d'ailleurs remonter à 39° dès le lendemain.

En même temps, l'épanchement gauche augmente de volume pour atteindre ce même jour le niveau de la clavicule, la dextrocardie est importante : une dyspnée réapparaît.

On retire alors par ponction aseptique un litre de liquide pleural et on arrête la cortisone, lui substituant les antibiotiques qui seront poursuivis pendant quatre-vingts jours : PAS 15 g, INH 300 mg, streptomycine 1 g (dose totale 40 g) ; on associe pendant une semaine 10 mg de syncortyl par jour et une injection tous les deux jours de stérandryl 10.

De ce jour, la résorption demandera plus d'un mois. La fièvre baissera lentement, le malade ayant cependant gardé un état général satisfaisant et un appétit moyen. L'amaigrissement de 5 kg noté pendant les premiers jours de son hospitalisation seront repris rapidement. La vitesse de sédimentation est encore à 30 mm ; la radiographie montre alors des séquelles pleurales importantes : une nappe de pachypleurite au niveau de la base gauche remontant largement sur la ligne axillaire et coiffant l'apex. Par ailleurs, la plèvre gauche reste voilée par un élément pleural laissant transparaître la densification des travées de base sans image parenchymateuse nette.

Par ailleurs, aucun signe de diffusion bacillaire.

A la sortie du malade, le 19 octobre, l'image pleurale gauche est inchangée. La vitesse de sédimentation est à 10 mm., L'état général est bon.

Durant sa convalescence, nous reverrons ce malade.

En décembre 1954, alors que l'état général demeure parfait, que la vitesse de sédimentation est à 4 mm. et que les séquelles pleurales gauches ont notablement régressé, apparaît une opacité parenchymateuse, arrondie, homogène, de texture et à bord flous, de la taille d'une noisette, se situant en tomographie dans le segment ventral supérieur gauche.

Les bacilloscopies en séries sont négatives, un cobaye inoculé se révèle indemne de tuberculose en février 1955. A ce moment, le macronodule s'est considérablement rétracté et densifié, les séquelles pleurales se limitent à un comblement du sinus C.D. gauche.

Le malade reprend alors un service modéré. En juillet 1955, l'image radiologique est inchangée.

Observation VII

C... (Fernand), 21 ans, soldat, entre dans le service le 22 avril 1954 pour pleurésie séro-fibrineuse de la grande cavité droite.

Dans ses antécédents, on signale une mélitococcie en 1952.

Depuis six jours, le malade se plaint d'une fatigue considérable, d'une fièvre à 39° et d'un point de côté siégeant à la base droite et s'accompagnant de toux sèche.

A l'entrée du malade, le tableau clinique est inchangé. Le poids est stable à 80 kg.

Les signes physiques et la radiographie mettent en évidence un épanchement pleural occupant le quart inférieur de l'hémithorax droit : on note en outre une hyperplasie hilaire droite.

La ponction exploratrice ramène un liquide citrin, rivalta +, contenant 90 % de lymphocytes : pas de B.K.

L'intradermo-réaction est fortement positive à 10 unités.

La numération-formule est normale, la vitesse de sédimentation est à 8 mm.

On traite tout d'abord ce malade par calcium et vitamines D et C.

La température baisse progressivement pour remonter brusquement à 39° 5 le 27 avril.

Les signes fonctionnels persistent.

L'épanchement occupe alors la moitié de l'hémithorax droit.

Le 28 avril, on institue un traitement qui comprend la cortisone :

— 200 mg par jour en quatre prises pendant sept jours ;

— 150 mg le huitième jour ;

— 100 mg le neuvième jour ;

— 50 mg les trois derniers jours.

On ajoute à l'hormone un régime sans sel, 3 g de chlorure de potassium par jour. La chute progressive de la température se réalise en cinq jours : les signes fonctionnels disparaissent avec retour de l'appétit mais persistance de l'asthénie.

Par contre, pendant la cure, l'épanchement pleural droit augmentant de volume d'abord, amorce ensuite un début de résorption arrêté par un cloisonnement axillaire du liquide, couvrant la moitié inféro-externe de la plage droite.

Le 10 août, à l'arrêt de la cortisone, on commence l'administration des trois antibiotiques qui seront poursuivis jusqu'au quarantième jour.

Le syncortyl sera donné à la dose de 10 mg par jour pendant une semaine.

La température remonte à 38° pendant quatre jours, puis revient définitivement à la normale. L'état général est bon.

Dès le 20 mai, l'augmentation de l'opacité pleurale amène à pratiquer une ponction évacuatrice de 400 cc de liquide contenu dans l'enkystement axillaire. Cette ponction est répétée le 28 mai, La vitesse de sédimentation est alors à 28 mm.

Le 11 juin, le niveau d'hydro-pneumothorax enkysté axillaire droit persiste et se projette entre les arcs antérieurs des deuxième et troisième côtes. Sus-jacente à ce niveau, une pachypleurite large, à limite interne très nette, remonte jusqu'au sommet. La vitesse de sédimentation est à 16 mm.

Le 29 juin, le niveau liquidien n'est presque plus visible, mais l'image d'épanchement enkysté axillaire droit, en voie d'organisation pachypleuritique, se continue insensiblement jusqu'à l'apex.

Le malade sort le 2 juillet avec une asthénie persistante : il pèse 83 kg, ses séquelles pleurales sont très importantes. Par contre, le parenchyme pulmonaire est indemne d'atteinte tuberculeuse.

Depuis, nous avons revu ce malade à plusieurs reprises.

Il s'est développé chez lui un syndrome d'obésité croissante. En août 1954, il pèse 92 kg pour atteindre, en novembre, 98 kg. Il semble qu'on ait affaire, malgré le peu de perturbations biologiques, à un syndrome d'hypercorticisme fonctionnel avec obésité, faciès lunaire, vergetures, asthénie et hypertension à 18-10.

Par ailleurs, les opacités pleurales droites ont progressivement régressé mais, en février 1955, il reste encore un fuseau de pachypleurite axillaire droite allant du sinus C.D. qu'elle comble, à l'extrême sommet.

L'asthénie s'atténue peu à peu : l'état général, par ailleurs, est bon. La vitesse de sédimentation demeure à 4 mm. Le poids se stabilise à 90 kg.

Nous conseillons alors à ce malade, démobilisable, un travail modéré pendant quelques mois.

Observation VIII

R... (René), 17 ans, matelot, entre dans le service le 28 juin 1955 pour pleurésie séro-fibrineuse de la base droite.

Hospitalisé une semaine auparavant dans le service de médecine pour syndrome fébrile et douleurs rétrosternales, le malade développe un épanchement pleural susdiaphragmatique qu'un pneumo-péritoine objective en radiographie.

C'est alors que le malade entre dans le service de phtisiologie : il est pâle, asthénique, fébrile et se plaint d'une douleur thoracique droite accompagnée d'une toux sèche et tenace.

L'épanchement pleural atteint à ce moment la moitié de l'hémithorax droit et la ponction exploratrice ramène un liquide séro-fibrineux stérile, de formule lymphocytaire.

La numération-formule est normale. La vitesse de sédimentation est à 44 mm. L'allergie est positive après vaccin B.C.G. fait il y a deux ans. Les bacilloscopies sont négatives.

On poursuit la pénicilline et la streptomycine instituées dès l'arrivée du malade dans le service de médecine.

Mais le 2 juillet, devant la recrudescence des signes généraux et fonctionnels et surtout devant l'augmentation de l'épanchement pleural qui couvre tout le champ pulmonaire droit, on pratique une ponction évacuatrice de 3 l. 2, suivie de trois injections intra-pleurales d'hydrocortisone à raison d'une injection de 70 mg tous les deux jours : on y associe la streptomycine (25 mg), PAS et INH poursuivis jusqu'au quatre-vingtième jour.

L'effet de l'hydrocortisone sur les signes généraux et fonctionnels est spectaculaire : en vingt-quatre heures, le malade est transformé ; disparition du point de côté, de la toux. L'apyrexie devient définitive et le malade dont la reprise d'un teint coloré est caractéristique, se considère guéri.

La diurèse monte passagèrement de 1 litre à 2 litres et dès la première injection intrapleurale le liquide ponctionné ne se reforme pas.

Le 9 juillet, l'opacité pleurale se limite à une symphyse du sinus C.D. droit et à une bande de pachypleurite axillaire.

Cependant, le film de profil montre une image d'hydropneumothorax cloisonné sus-diaphragmatique et paracardiaque droit.

La vitesse de sédimentation est alors de 20 mm.

Cette image radiologique persistera jusqu'au 3 septembre 1955, date à laquelle le malade, par ailleurs en excellent état général, part en centre de repos. La sédiométrie est normale, avec absence de signe de diffusion bacillaire.

Revu au début du mois d'octobre 1955, le malade amélioré au point de vue état général, garde des séquelles pleurales importantes

sous forme d'une bande de pachypleurite qui, débutant au niveau de la région paracardiaque basse, circonscrit la plage droite jusqu'à l'extrême apex, et attire l'ombre cardio-médiastinale vers la droite. Le parenchyme pulmonaire ne dévoile aucune lésion tuberculeuse. Ce jeune homme est alors envoyé dans sa famille pour une convalescence de trois mois.

Observation IX

P... (André), 20 ans, matelot, entre dans le service le 20 juillet 1955 pour un épanchement pleural gauche ayant débuté deux jours auparavant.

A son entrée, le malade est asthénique, hyperfébrile (39°4) : il se plaint d'une douleur à la base gauche.

L'examen clinique et la radiographie objectivent un épanchement pleural occupant le quart inférieur de l'hémithorax gauche, avec une ligne pleurale axillaire et apicale.

La ponction exploratrice retire 10 cc de liquide séro-fibrineux stérile à réaction lymphocytaire.

La numération-formule présente une polynucléose modérée à 72 %. La vitesse de sédimentation est de 45 mm.

Les différentes bacilloscopies seront négatives, tandis qu'on a la notion d'un virage récent de l'allergie. Il est à noter que le malade avait reçu le B.C.G. le 6 mai 1955.

On institue ce même jour un traitement comprenant : quatre injections intra-pleurales d'hydrocortisone à la dose de 75 mg les deux premiers jours et de 25 mg les deux derniers jours.

Signes fonctionnels et fièvre disparaissent en vingt-quatre heures. Mais le 24 juillet, devant l'augmentation de volume de l'épanchement qui atteint alors la moitié de l'hémithorax gauche, on substitue à l'hydrocortisone locale l'ACTH en perfusion intraveineuse lente de 12 mg 5 associée aux antibiotiques : PAS, INH et

streptomycine. On prend les précautions habituelles. La température remonte à 38° pendant trois jours, pour revenir définitivement à la normale le 28 juillet.

Le 5 août, au douzième et dernier jour d'ACTH, l'épanchement est de texture moins dense, sa régression s'est amorcée, mais il occupe encore le tiers inférieur de la plage gauche.

La vitesse de sédimentation est à 64 mm et un examen du fond d'œil révèle à droite la présence de quelques tubercules choroïdiens.

Les antibiotiques seront poursuivis jusqu'au soixantième jour, tandis que la résorption du liquide pleural sera lente et demandera un mois. Le 25 août, un cliché radiologique confirme cette résorption et objective une réaction pachypleurite importante couvrant le quart inférieur de l'hémithorax gauche et remontant en une large bande axillaire jusqu'à l'apex.

La vitesse de sédimentation est à 4 mm. Une ponction lombaire pratiquée devant la persistance des lésions rétiniennes ne montre aucune diffusion bacillaire au niveau de l'appareil méningé.

Ces larges séquelles pleurales persisteront jusqu'au 9 octobre 1955, tandis que l'état général demeure parfait et que le malade a pris 4 kg : les lésions rétiniennes ont évolué vers la cicatrisation et le parenchyme pulmonaire est indemne de toute atteinte tuberculeuse. Le malade est alors envoyé en convalescence pour trois mois, dans une maison de repos.

Observation X

F... (Alphonse), 22 ans, soldat, entre dans le service le 22 juin 1954 pour pleurésie séro-fibrineuse de la grande cavité gauche dont le début remonte au 15 juin par des frissons, une fièvre à 39°, un point de côté gauche, accompagné de dyspnée et d'une toux sèche.

A son entrée, les signes fonctionnels sont inchangés : la température est à 39°. A l'examen physique, on trouve les signes d'un épanchement pleural gauche important que la radiographie met en évidence ;

l'opacité pleurale gauche remonte jusqu'au niveau de la clavicule avec dextrocardie marquée. Une ponction évacuatrice de 1 l. 600 le confirme en ramenant un liquide séro-fibrineux stérile contenant 90 % de lymphocytes.

L'allergie est positive, sans notion de virage récent, la numération-formule est normale, la vitesse de sédimentation est à 40 mm. Les bacilloscopies se révéleront négatives.

On met ce même jour le malade sous Butazolidine (trois suppositoires de 250 mg par jour) et traitement symptomatique.

Le 26 juin, l'état général ne s'est pas amélioré. Fièvre et signes fonctionnels persistent.

Le liquide pleural s'étant reformé, on pratique une nouvelle ponction évacuatrice de 2 litres et on substitue à la Butazolidine le traitement antibiotique triple.

Le 1er juillet, devant l'aggravation des signes généraux et fonctionnels, et alors que l'opacité pleurale occupe la moitié de la plage gauche, on commence, après test de THORN normal, une cure de 100 mg intra-musculaire d'ACTH par jour, que l'on poursuit pendant sept jours. Les précautions d'usage sont prises ; régime déchloruré et chlorure de potassium sont prescrits. En vingt-quatre heures, on assiste à une résurrection de l'état général : la fièvre revient à la normale, tandis que le point de côté gauche, la dyspnée et la toux disparaissent.

La diurèse passe de 800 cc à 1 l. 5.

Cependant, les examens radiologiques ne montrent qu'une diminution minime de l'épanchement, qui occupe encore le tiers inférieur de l'hémithorax gauche.

Le 8 juillet, à l'arrêt de l'ACTH, la température remonte à 38° et l'apyrexie définitive ne sera obtenue qu'au bout de quelques jours. On poursuit le PAS et l'INH jusqu'au soixantième jour : le malade aura, en outre, reçu 30 g de streptomycine.

La régression de l'opacité pleurale sera lente : au cours du mois d'août s'organisera une pachypleurite importante sous forme d'opacités isolées couvrant les deux tiers inférieurs de la plage gauche, sans participation parenchymateuse.

Le malade sort le 24 août 1954 avec un état général excellent, une vitesse de sédimentation à 4 mm et une reprise de poids de 5 kg. S'il n'a présenté aucun accident pendant sa maladie, il garde des séquelles pleurales importantes dont l'évolution est difficile à prévoir.

Observation XI

G... (Benjamin), 20 ans, matelot, entre dans le service le 18 septembre 1954 pour un syndrome uniquement radiologique de pleurocongestion de la base gauche décelée à une visite trimestrielle de dépistage.

A son entrée, il ne présente aucun signe fonctionnel et, au cours de l'évolution de sa maladie, il gardera un état général parfait, sans asthénie ni fièvre.

L'examen physique et la radiographie objectivent un épanchement pleural de la base gauche qui paraît limité, antéro-axillaire, remontant avec une forte pente vers la moitié axillaire du champ gauche. Dans la région paracardiaque gauche, on met en évidence une condensation hétérogène, floue, mal limitée.

La ponction retire difficilement quelques centicubes d'un liquide séro-fibrineux stérile à rèaction lymphocytaire. La numération-formule décèle une éosinophilie sanguine avec examen de selles négatif. La vitesse de sédimentation est à 4 mm. L'allergie est faiblement positive, sans notion récente de virage. Les bacilloscopies sont négatives.

L'étiologie tuberculeuse de l'épanchement pleural semble douteuse, on met cependant le malade à la Butazolidine (trois suppositoires quotidiens de 250 mg) pendant six jours, jusqu'au 23 septembre.

Une radioscopie pratiquée ce jour ne montre aucun changement de la condensation pulmonaire : l'épanchement pleural, en regard, paraît en voie d'enkystement. La persistance de l'éosinophilie sanguine à 9 % oriente vers le diagnostic de pneumopathie aiguë ou de syndrome de Lœffler, dont les examens de laboratoire sont négatifs dans leur ensemble.

La pénicilline et l'adiazine amènent une régression importante du foyer de condensation. Par contre, l'extension de l'épanchement pleural qui occupe toute la région basale externe, oblige, le 5 octobre, la mise en train d'une cure d'ACTH intra-musculaire d'une semaine, à la dose quotidienne de 100 mg, avec les précautions habituelles. Pénicilline et adiazine sont poursuivies.

Après quatre jours d'ACTH, on note une régression importante de l'épanchement qui, le 12 octobre, à la fin de la cure, s'est tari, mais l'hémicoupole gauche reste rigide : le comblement du sinus C.D. gauche s'accompagne d'une pachypleurite axillaire basse.

L'éosinophilie sanguine persistera jusqu'au 30 octobre. A ce moment, la vitesse de sédimentation est à 4 mm, les examens de selles et de pneumopathies aiguës demeurent négatifs ; l'examen du fond d'œil est normal.

Procédant par élimination et pensant à une étiologie tuberculeuse de l'épanchement pleural, on institue par précaution une cure de PAS et d'INH *per os* pendant quarante-cinq jours.

Le malade sort de l'hôpital le 17 décembre 1954, ayant gardé un état général parfait ; mais l'image de pachypleurite axillaire basale gauche reste inchangée depuis deux mois. Il est à remarquer l'absence d'accident tuberculeux au cours et au décours de cette cure d'ACTH entreprise sans protection antibiotique.

Observation XII

B... (Marcel), 28 ans, second-maître, entre dans le service le 18 juin 1954 pour pleurésie séro-fibrineuse de la grande cavité droite, dont le début remonte au 4 juin.

A son entrée, le malade est fatigué, anorexique, légèrement dyspnéique : la toux est sèche. Le malade se plaint d'une douleur thoracique droite persistante, mais ne présente qu'une fébricule à 37°8.

Radiographie et signes physiques mettent en évidence un épanchement pleural droit occupant les deux tiers de la plage pulmonaire et remontant jusqu'à l'apex par une fine bande liquidienne.

La ponction exploratrice est pratiquée sans succès. La numération formule est normale, la vitesse de sédimentation est à 30 mm.

L'intradermo-réaction est fortement positive à 10 unités, sans notion de virage récent de l'allergie.

Le 21 juin, on commence une cure de Butazolidine (trois suppositoires quotidiens) poursuivie pendant sept jours.

En quelques jours, l'état général s'améliore, la température se stabilise à 37°. Le point de côté droit s'atténue et la dyspnée disparaît.

L'épanchement amorce un début de résorption dès le 24 juin, date à laquelle on associe à la Butazolidine PAS et INH.

Le 28 juin, à l'arrêt de la Butazolidine, il ne persiste à la radiographie qu'un léger voile occupant le quart inférieur de la plage pulmonaire droite.

Mais, le 5 juillet, apparaît une aggravation brusque des signes généraux et fonctionnels. L'épanchement s'est reformé, atteignant la moitié de l'hémithorax droit. Après test de THORN normal, on institue un traitement associant l'ACTH intra-musculaire à la dose de 100 mg par jour aux trois antibiotiques.

En trois jours, la température revient à la normale, signes fonctionnels et généraux disparaissent avec reprise de l'appétit. La diurèse augmente de 1 litre à 1 l. 5. Le 13 juillet, au huitième et dernier jour d'ACTH, l'épanchement a considérablement diminué n'occupant que le sinus C.D. droit.

Deux jours après, malgré la poursuite des antibiotiques, on note une recrudescence de la température et une remontée liquidienne importante atteignant la clavicule. Le 16 juillet, on reprend une cure de dix jours d'ACTH dans les mêmes conditions que précédemment. Même amélioration de l'état général et des signes fonctionnels : la diurèse passe à 2 litres, en une semaine l'épanchement s'est pratiquement résorbé comblant simplement le cul-de-sac latéral droit. Les antibiotiques seront poursuivis jusqu'au soixantième jour, le

malade ayant reçu 30 g de streptomycine et ayant présenté une intolérance passagère à l'INH et au PAS.

Au cours du mois d'août, s'installe une pachypleurite importante, basale et axillaire, alors qu'une température instable oblige à pratiquer un examen du fond d'œil et une ponction lombaire, tous deux normaux.

La vitesse de sédimentation ne reviendra à la normale que le 5 octobre, date à laquelle le malade sort avec des séquelles pleurales droites inchangées, le parenchyme pulmonaire est intact.

Observation XIII

P... (Maurice), 21 ans, pompier, entre dans le service le 4 novembre 1954 pour pleurésie séro-fibrineuse droite ayant débuté quelques jours auparavant.

A son entrée, le malade est pâle, asthénique. Sa température atteint 38°5. Un point de côté de la base droite persistant occasionne une dyspnée modérée. La toux est sèche, non productive.

Les signes physiques et la radiographie objectivent un épanchement pleural droit occupant la moitié inféro-externe de l'hémithorax, se prolongeant jusqu'à l'apex par une bande axillaire : on note en outre un empâtement des travées inter-cléido-hilaires internes et parahilaires droites ; dans la région parahilaire, on met en évidence des macronodules à contour net, mais de faible densité, et un élargissement de l'ombre médiastinale supérieure traduisant l'existence d'adénopathies latéro-trachéales dont la confirmation est donnée par des tomographies qui les situent entre la bronche souche inférieure et la bronche intermédiaire droite.

La ponction exploratrice retire un liquide séro-fibrineux stérile contenant 54 % de polynucléaires, 21 % de lymphocytes et 25 % de cellules endothéliales. La vitesse de sédimentation est à 36 mm.

Le virage de l'allergie ne remonte pas à plus d'un mois : l'intradermo-réaction est fortement positive à 10 unités. Les bacilloscopies sont négatives.

Le 5 novembre est institué un traitement comprenant huit jours d'ACTH intra-musculaire à la dose de 100 mg, associé au PAS et à l'INH qui seront poursuivis jusqu'au soixantième jour.

On prend les précautions habituelles, en usage dans le service.

Dans les quarante-huit heures, l'état général du malade s'améliore, la température revient à la normale : point de côté droit, dyspnée et toux disparaissent. Le malade reprend des couleurs et un appétit normal, tandis que la diurèse passe de 800 cc à 1 l. 8.

L'épanchement diminue rapidement de volume et au huitième jour d'ACTH, il est pratiquement tari : simple comblement du sinus C.D. droit avec bande axillaire bordante et visibilité de la petite scissure ; les images ganglionnaires sont inchangées. Le 13 novembre, à l'arrêt de l'ACTH, et tout en continuant les antibiotiques, le malade est mis à la cortine naturelle et au stérandryl.

La vitesse de sédimentation est alors à 9 mm.

Dans le mois qui va suivre, l'état général demeure excellent, l'apyrexie est définitive.

Le malade quitte le service le 31 janvier 1955 pour un séjour à l'hôpital héliothérapique de Briançon. Les séquelles pleurales se limitent alors à un comblement du sinus C.D. droit et à une discrète bande axillaire avec visibilité de la petite scissure. Les images ganglionnaires précédemment décrites se sont légèrement rétractées. On prescrit cependant au malade une deuxième cure de PAS et d'INH, au décours de cette primo-infection sévère.

Observation XIV

S... (Roger), 22 ans, soldat, entre dans le service le 27 juillet 1954 pour pleurésie séro-fibrineuse gauche dont le début remonte au 12 juillet par une forte fièvre à 39°5 et un point de côté gauche.

Une radiographie pratiquée à ce moment aurait montré une réaction pleurale droite et une atteinte parenchymateuse non précisée.

Devant l'inactivité d'un traitement comprenant pénicilline et calcium, le malade est envoyé dans le service.

Il est alors pâle, asthénique, anorexique. La température se maintient à 38°8. Le malade se plaint toujours d'un point de côté gauche, d'une toux sèche et d'une dyspnée tenace.

Signes physiques et radiographiques mettent en évidence un épanchement pleural gauche couvrant la quasi-totalité de la plage, mais sans déplacement médiastinal.

La ponction retire un liquide séro-fibrineux stérile à prédominance lymphocytaire. L'allergie est fortement positive. La numération-formule présente une polynucléose à 72 %. La vitesse de sédimentation est à 35 mm.

Dès le 27 juillet, le malade reçoit :

— 100 mg d'ACTH intra-musculaire par jour en quatre injections de 25 mg ;

— 1 million d'unités de pénicilline pendant dix jours ;

— Streptomycine (dose totale 40 g), PAS et INH poursuivis pendant trois mois.

Régime déchloruré et 3 g de chlorure de potassium quotidiens sont prescrits.

En vingt-quatre heures, l'amélioration est spectaculaire, la reprise de l'état général et de l'appétit coïncident avec l'apyrexie. Disparition des signes fonctionnels : toux, douleurs thoraciques et dyspnée.

La diurèse, en quatre jours, passe de 700 cc à 2 litres et l'épanchement pleural gauche commence une résorption rapide.

Cependant, le poids du malade passe, en huit jours, de 48 kg à 52 kg, la tension artérielle de 12-6 monte à 18-8 : de plus, l'apparition d'un faciès lunaire fait interrompre au huitième jour, le 4 août, la cure d'ACTH remplacée par 10 mg de syncortyl matin et soir et trois injections de stérandryl 10 dans la semaine suivante.

L'épanchement a alors considérablement diminué de volume, mais la résorption n'est pas complète, il persiste une ombre pleurale comblant le sinus C.D. gauche et remontant en fuseau le long de la ligne axillaire. Diminution de transparence de tout le champ pulmonaire gauche.

La température présentera quelques clochers à 38° dans les jours qui suivront, mais deviendra définitivement normale le 11 août : il n'y aura aucun fléchissement de l'état général.

Une pachypleurite gauche importante, basale et axillaire, va se développer avec une nette rétraction cardiaque gauche signant une évolution vers un fibro-thorax.

Par ailleurs, apparaît en fin septembre 1954 un nodule parenchymateux de la taille d'une noisette, homogène, assez dense, bien limité, se projetant entre les arcs antérieurs des quatrième et cinquième côtes gauches.

Un examen du fond d'œil et une ponction lombaire pratiqués alors ne montrent aucune diffusion bacillaire. Les bacilloscopies demeurent négatives. La sédiométrie baissera très lentement : elle est encore à 13 mm à la sortie du malade, le 27 octobre 1954.

A ce moment, l'image pleurale gauche est inchangée, le macronidule précédemment décrit semble s'être rétracté et densifié.

Il est recommandé à ce jeune soldat, démobilisable, un repos prolongé et une surveillance stricte.

Observation XV

B... (Robert), 21 ans, matelot, entre dans le service le 22 septembre 1954 avec un syndrome d'épanchement pleural de la grande cavité gauche.

Depuis une huitaine de jours, le malade se plaint d'un point douloureux à la base gauche, accompagné d'une température ne dépassant pas 38°.

A son entrée, on note en outre une dyspnée d'effort. Par contre, l'état général et l'appétit sont peu touchés.

Les signes physiques et les radiographies sont ceux d'un épanchement pleural de moyenne importance occupant le tiers de l'hémithorax gauche.

La ponction pleurale ramène 10 cc. de liquide séro-fibrineux stérile à réaction lymphocytaire.

On a la notion d'un virage récent de l'allergie, alors que la vitesse de sédimentation est à 52 mm. Numération-formule et bacilloscopies sont normales.

Pénicilline et adiazine sont alors instituées : leur action est nulle. Signes généraux et signes physiques persistent, tandis que l'épanchement occupe, le 27 septembre, la moitié de la plage gauche.

Dès le lendemain, on commence l'ACTH intra-musculaire à la dose de 100 mg par jour, pendant sept jours. On y associe le PAS et l'INH qui seront poursuivis jusqu'au soixantième jour.

En quarante-huit heures, on note un retour définitif de la température à la normale et la disparition des signes fonctionnels.

Par contre, l'épanchement augmente de volume pour atteindre, le 6 octobre, le niveau de la clavicule. On arrête alors l'ACTH, lui substituant pendant une semaine la cortine naturelle, 125 g deux fois par jour, et le stérandryl à raison de deux injections de 10 mg par semaine.

Le lendemain 7 octobre, on pratique une ponction évacuatrice de 1 l. 500. Dès lors, la régression du liquide est lente : en fin octobre, une pachypleurite s'organise, occupant largement le cul-de-sac C.D. gauche et empiétant sur la ligne axillaire. La vitesse de sédimentation est encore à 15 mm.

Par ailleurs, l'état général est excellent et le malade a pris 3 kg.

Il sort le 26 novembre 1954, avec des séquelles pleurales gauches qui ont favorablement évolué vers une discrète pachypleurite du sinus C.D. gauche, se prolongeant par une fine bande axillaire. Le parenchyme ne met en évidence aucune image radiologique anormale. Négativité des signes de diffusion bacillaire.

Nous revoyons ce malade le 20 janvier, après une première convalescence : si l'état général demeure parfait, si la vitesse de sédimentation est à 6 mm., le malade se plaint encore de douleurs intermittentes à la base gauche, tandis qu'une radiographie montre une petite nappe liquidienne reformée au niveau de la base gauche et confirmée par une ponction pleurale.

Une nouvelle série de PAS et d'INH est instituée durant quarante-cinq jours, associés à une calcivitaminothérapie C et D.

Ce petit résidu liquidien se résorbe très rapidement, remplacé par une symphyse discrète du sinus C.D. gauche qui s'organise en un mois.

Cette rechute de l'élément inflammatoire liquidien ne s'est pas accompagnée d'un fléchissement de l'état général. La vitesse de sédimentation se maintient à 4 mm.

La convalescence de ce malade s'est prolongée jusqu'en fin juin 1955. A ce moment, il reprend un travail modéré, avec des séquelles pleurales se limitant à un comblement partiel du sinus C.D. gauche. Le parenchyme pulmonaire est indemne d'atteinte tuberculeuse.

Observation XVI

G... (Jacques), 21 ans, matelot, entre dans le service le 6 octobre 1954 pour pleurésie séro-fibrineuse gauche dont le début remonte à huit jours.

Lors de son entrée, le malade présente une asthénie modérée, une température à 39°, une douleur persistante à la base gauche, avec dyspnée importante. Par ailleurs, le malade ne se plaint ni de toux ni d'expectoration.

Les signes physiques confirmés par une radiographie mettent en évidence un épanchement de la grande cavité gauche masquant le tiers inférieur de la plage et remontant en pente douce jusqu'à l'apex. Sous cette opacité pleurale, on note au niveau de la base gauche une condensation parenchymateuse, arrondie, bien limitée, de la taille d'une noix.

La ponction retire un liquide citrin, stérile, contenant 90 % de lymphocytes. L'intradermo-réaction est fortement positive à 10 unités sans notion d'un virage récent. La numération-formule est normale et la vitesse de sédimentation est à 40 mm. Les bacilloscopies sont négatives.

Le 7 octobre, on institue le traitement suivant :

— ACTH en perfusion intra-veineuse lente de quatre heures, à la dose de 12 mg 5, introduite dans un flacon de 15 g de PAS contenant également 300 mg d'INH.

A ce traitement, on associe un régime déchloruré strict et 3 g de chlorure de potassium par jour, sous surveillance médicale (prise quotidienne de la tension artérielle, courbe de la diurèse et du poids).

En quarante-huit heures, on note une amélioration considérable de l'état général avec reprise de l'appétit et euphorie, tandis que la température se stabilise aux environs de 37°5.

Cependant, la diurèse se maintient à 1 litre et l'image pleurale ne subit aucun changement au cours des dix jours de traitement hormonal.

Le 18 octobre, soit deux jours après l'arrêt de l'ACTH, la température remonte à 39°, tandis que réapparaissent les signes fonctionnels.

En quatre jours, l'épanchement gauche atteint le niveau de la clavicule : cette montée liquidienne oblige à pratiquer une ponction évacuatrice de 1 l. 500 et à reprendre une deuxième cure d'ACTH, cette fois intra-musculaire, pendant dix jours, à la dose quotidienne de 100 mg.

Une nouvelle fois, l'état général s'améliore rapidement, une apyrexie définitive s'installe. La diurèse passe de 1 litre à 1 l. 500, puis à 2 litres, s'accompagnant d'une résorption liquidienne qui se complète en six jours.

Le 1er novembre, à l'arrêt de l'ACTH, il ne persiste qu'un simple comblement du sinus C.D. gauche. La vitesse de sédimentation est à 15 mm.

Dans les jours qui vont suivre, on administre au malade 125 g de cortine naturelle deux fois par jour, alors que PAS et INH seront poursuivis jusqu'au soixantième jour.

Au cours du mois de novembre, les séquelles pleurales vont encore diminuer et le 10 décembre, à la sortie du malade, la guérison clinique est totale : les séquelles pleurales se limitent à un comblement partiel

du sinus C.D. gauche se prolongeant par une ligne de pachypleurite axillaire jusqu'au sommet. Le parenchyme est indemne d'image suspecte et les examens biologiques ne montrent aucun signe d'évolutibilité.

Secondairement, ce malade a été revu dans notre service à deux reprises. L'état général est excellent et on ne retrouve en radioscopie qu'une symphyse discrète du sinus C.D. gauche : le jeu costal et diaphragmatique est normal.

En avril 1955, à la fin de sa convalescence, ce jeune matelot peut reprendre un travail modéré, porteur d'une image radiologique pulmonaire normale.

Observation XVII

J... (Gilbert), 21 ans, matelot, entre dans le service le 29 septembre 1954 pour pleurésie séro-fibrineuse gauche dont le début remonte au 24 septembre.

A son entrée, le malade est asthénique, dyspnéique et hautement fébrile (39°5). Il se plaint en outre d'un point de côté gauche et d'une toux sèche, quinteuse.

L'examen physique et la radiographie objectivent un épanchement pleural occupant le quart inférieur de la plage gauche. On note, à droite, un sinus C.D. comblé avec la présence d'une opacité sus-jacente, arrondie, dense et bien limitée, dont l'origine est difficile à déterminer.

La ponction exploratrice ramène un liquide séro-fibrineux stérile à réaction lymphocytaire.

L'allergie est fortement positive, sans notion de virage récent. La vitesse de sédimentation est à 87 mm. La numération-formule présente une polynucléose à 70 %. Les bacilloscopies sont négatives.

Dès son entrée, le malade est traité à la Butazolidine (trois suppositoires par jour), calcium et vitamine D. Dans les jours suivants, l'état général et les signes fonctionnels ne s'améliorent pas, le malade

reste fébrile, tandis qu'une radiographie pratiquée le 4 octobre montre une augmentation importante de l'épanchement gauche qui couvre la moitié de l'hémithorax.

On substitue alors à la Butazolidine, l'ACTH en perfusion intraveineuse de quatre heures à la dose de 12,5 mg, et on y associe le PAS et l'INH, qui seront poursuivis jusqu'au soixantième jour.

On prend les précautions habituelles.

Dès le lendemain, la température revient à la normale et on constate la disparition des signes fonctionnels.

Mais la diurèse se maintient à 800 cc et si on note à droite la disparition quasi complète de l'opacité parenchymateuse précédemment décrite, l'épanchement gauche n'est pas modifié par la thérapeutique. La vitesse de sédimentation est à 54 mm. On arrête l'ACTH le 14 octobre et, malgré l'évolution peu favorable de l'épanchement gauche, l'état général et l'apyrexie se maintiendront pendant quelques jours ; mais, le 27 octobre, la température remonte brusquement à 39° et l'état général décline rapidement.

Devant cet épanchement persistant et ce syndrome fébrile, on institue à nouveau une cure d'ACTH par voie intra-musculaire (100 mg par jour).

La même action remarquable de l'hormone sur l'état général, sur les signes fonctionnels et la température s'observent dès le lendemain. Une apyrexie définitive s'installe alors que la diurèse augmente progressivement jusqu'à 1 l. 800.

Le 5 octobre, au dixième et dernier jour d'ACTH, une radioscopie révèle la disparition complète de l'épanchement pleural gauche et le nettoyage parfait de l'opacité parenchymateuse droite avec persistance d'un discret comblement du sinus latéral droit.

Dans les jours qui vont suivre, un choc au PAS obligera à substituer à ce dernier la streptomycine pendant deux semaines.

Au cours du mois de novembre, les images radiologiques vont peu se modifier et, le 17 décembre, date de sortie du malade, il ne persiste qu'un comblement partiel des deux sinus latéraux. Le malade

est alors en parfait état général et sa vitesse de sédimentation est revenue à 4 mm. On ne note aucun signe de diffusion bacillaire.

Nous avons revu ce sujet au cours de sa longue convalescence : son état général demeurait excellent et aucune complication secondaire parenchymateuse n'est venue altérer l'image thoracique normale de ce malade. En mai 1955, ce matelot reprend un travail doux.

Observation XVIII

R... (François), 23 ans, second-maître, entre dans le service le 16 septembre 1954 pour épanchement pleural gauche dont le début remonte à quinze jours auparavant.

A son entrée, le malade est très fatigué, pâle, dyspnéique, sa température est à 38°5 et il se plaint d'un point de côté gauche violent.

Les signes physiques confirmés par une radiographie mettent en évidence un épanchement pleural couvrant le tiers inférieur de la plage gauche et remontant en pente douce jusqu'à la clavicule.

La ponction exploratrice retire un liquide séro-fibrineux stérile, contenant 80 % de lymphocytes.

L'allergie est positive avec notion d'un virage récent. La vitesse de sédimentation est à 55 mm. La numération-formule révèle une éosinophilie à 13 % qu'explique la présence d'anguillules dans les selles.

Les bacilloscopies sont négatives.

Durant quatre jours, le malade est soumis à une simple calcivitaminothérapie. Mais le 20 septembre, devant l'aggravation des signes fonctionnels et de l'épanchement qui a atteint la moitié de l'hémithorax gauche, on prescrit la Butazolidine à la dose de trois suppositoires quotidiens.

Le dérivé pyrazolé ne donne aucun résultat, tant sur l'état général que sur l'épanchement, et le 24 septembre on interrompt ce traitement pour entreprendre l'ACTH en perfusion intra-veineuse lente de huit heures, à la dose de 12,5 mg. On y associe l'INH et la streptomycine à raison de 1 gramme tous les deux jours.

En quarante-huit heures, l'état général s'est grandement amélioré, avec reprise des couleurs et de l'appétit. L'apyrexie est définitive et les signes fonctionnels se sont amendés.

Parallèlement à l'augmentation de la diurèse, qui passe progressivement de 0 l. 900 à 2 l. 200, l'épanchement gauche s'est complètement résorbé le 6 octobre, douzième et dernier jour du traitement hormonal. Il ne persiste à la radioscopie qu'un comblement partiel du sinus C.D. gauche. La vitesse de sédimentation est à 8 mm. On arrête alors la streptomycine, tandis que le PAS associé à l'INH seront poursuivis jusqu'au soixantième jour.

Au cours du mois d'octobre et du mois de novembre, les différents examens radiologiques ne montrent aucune organisation pachypleuritique au niveau de la plage gauche et le malade sortira de l'hôpital, le 20 décembre 1954, avec un état général excellent, une image radiologique normale et aucun signe de diffusion bacillaire. La vitesse de sédimentation est à 4 mm.

Ce malade a été suivi régulièrement depuis cette époque. L'état général est demeuré parfait, et l'image radiologique ne montre aucune séquelle pleurale. En avril 1955, ce marin a pu reprendre son travail sous surveillance trimestrielle.

Observation XIX

L... (Bernard), 18 ans, matelot, entre dans le service le 16 avril 1955, avec le diagnostic de pleurésie séro-fibrineuse de la base gauche dont le début remonte à une semaine.

A son entrée, le malade est fébrile (39°), asthénique ; il présente des signes fonctionnels intenses où dominent douleur thoracique gauche et dyspnée.

L'examen clinique et radioscopique met en évidence un épanchement de moyenne abondance, occupant le tiers inférieur du champ pulmonaire gauche. La ponction exploratrice montre qu'il s'agit d'un liquide séro-fibrineux stérile, riche en albumine et en lymphocytes.

Le virage de l'allergie semble remonter à six mois.

La numération-formule est normale. La vitesse de sédimentation est de 44 mm. et les bacilloscopies sont négatives.

Devant la discrétion relative de l'épanchement, une simple thérapeutique symptomatique associée à trois suppositoires de Butazolidine est entreprise.

Mais le 25 avril, devant l'absence de défervescence thermique, la persistance de signes fonctionnels importants, et surtout la constatation de l'augmentation considérable de l'épanchement qui remonte maintenant à un travers de doigt au-dessous de la clavicule, on met en train les perfusions intra-veineuses lente d'ACTH à la dose de 12,5 mg, associées aux antibiotiques (PAS et INH). Ce traitement est institué sous chlorure de potassium et comprend un régime déchloruré strict complété par une injection de 25 mg de stérandryl deux fois par semaine.

En quarante-huit heures, à la suite de cette thérapeutique, on assiste au retour définitif de l'apyrexie, à la disparition des phénomènes douloureux et à la reprise de l'état général. La résorption de l'épanchement est manifeste : disparition des deux tiers dès le troisième jour du traitement, avec augmentation de la diurèse qui passe de 1 litre à 1 l. 5.

Au bout de douze jours, les perfusions d'ACTH sont interrompues. A cette date, il ne persiste cliniquement aucun signe et seul l'examen radiologique permet de constater l'émoussage du cul-de-sac latéral gauche, prolongé par une fine bandelette axillaire. La vitesse de sédimentation s'est normalisée à 4 mm.

Les antibiotiques sont poursuivis jusqu'au quarante-cinquième jour. Le malade sort alors du service dans un excellent état général : absence de signe de diffusion bacillaire. L'image radiologique pulmonaire est pratiquement normale.

Le 18 juillet 1955, après un mois de convalescence, ce jeune matelot est revu dans le service : l'état général demeure parfait et une exploration pleurale est alors réalisée. Dès la première tentative par voie axillaire, une poche de 450 cc d'air se forme (pression initiale

— 4, — 10 ; pression terminale 0, — 6) ; le contrôle radiographique montre que le décollement total de la base à la région sus-claviculaire s'arrête seulement à l'extrême apex, qui est le siège d'une adhérence large se confondant avec l'ombre médiastinale.

Observation XX

Q... (Jean), quartier-maître, 24 ans, entre dans le service le 8 avril 1955 pour pleurésie séro-fibrineuse gauche découverte à la radioscopie de contrôle. Le malade se plaint depuis un mois d'un point de côté gauche accompagné d'une dyspnée d'effort.

A son entrée, il est subfébrile (38°2) mais il faut préciser que dès le lendemain l'apyrexie sera définitive. Les phénomènes douloureux sont intermittents et contrastant avec la discrétion de cette symptomatologie fonctionnelle, l'examen physique et la radiographie mettent en évidence un épanchement pleural gauche abondant remontant pratiquement jusqu'à la clavicule et s'accompagnant d'une dextrocardie considérable.

La ponction exploratrice ramène un liquide séro-fibrineux stérile (albumine 72 g ; lymphocytose à 80 %).

La vitesse de sédimentation est à 21 mm, les bacilloscopies sont négatives. L'allergie est fortement positive, sans notion d'un virage récent.

Devant le peu d'intensité des signes généraux, on institue une simple thérapeutique symptomatique associée à la Butazolidine (cure de dix jours à raison de trois suppositoires quotidiens).

Mais le 23 avril, soit quinze jours après l'entrée du malade dans le service, un contrôle radiologique affirme l'absence totale de régression liquidienne et oblige à entreprendre les perfusions intraveineuses lentes d'ACTH à la dose de 12,5 mg associées aux antibiotiques, conformément aux modalités du service.

On assiste alors très rapidement à la baisse de niveau de l'ombre pleurale (régression des quatre cinquièmes de l'épanchement au cinquième jour d'ACTH tandis que la diurèse augmente considérablement).

Le 3 mai, lorsqu'on arrête l'ACTH après une cure de dix jours, il ne persiste qu'un petit épanchement du cul-de-sac latéral gauche. L'apyrexie demeure et la vitesse de sédimentation est revenue à la normale.

Durant les semaines qui vont suivre, les séquelles radiologiques vont encore régresser et le 8 juillet il ne persiste qu'un comblement du cul-de-sac latéral gauche et une petite ligne pleurale axillaire.

On pratique alors un contrôle de la liberté pleurale : dès la première tentative par voie axillaire, 500 cc d'air sont insufflés avec des pressions négatives. La radiographie objective ce pneumothorax gauche qui intéresse la presque totalité de la cavité pleurale, seule la région de l'extrême apex n'ayant pas décollé.

Le malade sort du service le 10 juillet, avec une image thoracique subnormale : négativité des signes de diffusion bacillaire.

Revu en début septembre 1955 au cours de sa convalescence, le malade, toujours en parfait état général, présente alors une image radiologique pulmonaire normale.

Observation XXI

G... (Louis), 22 ans, soldat, entre dans le service le 14 avril 1955 porteur d'un épanchement pleural droit ayant débuté une semaine auparavant par une fébricule légère et une douleur thoracique droite peu intense.

A son entrée, le malade est asthénique, subfébrile (38°) : il accuse des signes fonctionnels importants, notamment la persistance du point de côté droit accompagné de dyspnée.

L'examen clinique et la radiographie mettent en évidence un épanchement intéressant la moitié inférieure du champ pulmonaire droit.

Le liquide séro-fibrineux stérile, retiré par ponction, est riche en albumine (54 g) et en lymphocytes (80 %).

La numération-formule est normale. La vitesse de sédimentation est à 55 mm. Les bacilloscopies sont négatives. Mais on a la notion d'un virage récent de l'allergie tuberculinique.

Il ne semble pas que cet épisode soit très évolutif, et on institue une thérapeutique symptomatique associée à la Butazolidine (trois suppositoires de 250 mg par jour). L'état général s'améliore, une apyrexie progressive et incomplète s'établit, tandis que les signes fonctionnels s'amendent lentement.

Toutefois, le 25 avril 1955, soit onze jours après surveillance, aucune amorce de résorption liquidienne ne s'étant manifestée, on substitue à cette thérapeutique minime des perfusions d'ACTH et d'antibiotiques associés aux doses habituelles (12,5 mg d'ACTH en perfusion intra-veineuse lente de huit heures).

Dès les premiers jours, la reprise de l'état général est franche : l'appétit revient et l'apyrexie s'installe définitivement.

Par contre, l'épanchement ne subit aucune modification ; mais brusquement, au huitième jour, l'élévation rapide de la diurèse, qui passe de 1 litre à 1 l. 800, s'accompagne d'une résorption rapide du liquide pleural.

Le 7 mai, soit quarante-huit heures après l'arrêt de l'ACTH qu'on avait poursuivi dix jours, il ne persiste pratiquement aucune trace de l'épisode pleural. La vitesse de sédimentation est revenue à 8 mm.

Durant les jours qui vont suivre, une stricte surveillance permet de contrôler la stabilité du résultat obtenu, tant au point de vue clinique qu'au point de vue radiologique.

Le malade quitte le service le 1er juillet 1955, après une cure d'antibiotiques de soixante jours. A la radiographie, on ne décèle qu'un sinus latéral droit partiellement émoussé, avec une fine bande de pachypleurite axillaire.

Pas de signe de diffusion bacillaire.

Le 5 septembre, après deux mois de convalescence, ce jeune soldat est revu dans notre service en parfait état général. Aucune modification radiologique n'est survenue, et malgré la persistance d'une gêne thoracique droite, un pneumothorax droit est tenté.

Dès la première insufflation, 500 cc d'air sont littéralement aspirés par la cavité pleurale (pressions initiale — 4, — 10 ; pressions terminales — 2, — 6).

La radiographie de contrôle réalisée après cette exploration permet d'objectiver un très beau décollement, s'étendant de la base droite à l'apex : seule une petite surface médiastinale juxta-hilaire n'a pas été intéressée par ce décollement.

Observation XXII

B... (Yves), 22 ans, soldat, entre dans le service le 20 mai 1955 pour un syndrome pleural de la base gauche évoluant depuis quatre jours : ce nouvel accident pleural est apparu durant une convalescence que ce militaire avait obtenue à la suite d'une pleurésie séro-fibrineuse droite remontant à trois mois.

A son entrée, le malade est asthénique, hautement fébrile à 40°, accusant un syndrome fonctionnel pleural où dominent des douleurs thoraciques gauches intenses et une dyspnée permanente.

Il présente, à l'examen physique, des signes d'épanchement abondant du côté gauche. Biologiquement, la vitesse de sédimentation est de 80 mm. Les bacilloscopies sont négatives ; la numération-formule est normale. Une ponction exploratrice ramène un liquide séro-fibrineux stérile, rivalta + avec lymphocytose prédominante.

Une radioscopie permet d'apprécier la hauteur de l'épanchement qui remonte jusqu'à trois travers de doigt au-dessous de la clavicule, s'accompagnant de dextrocardie. Il existe, en outre, des séquelles pleurales droites discrètes.

Paradoxalement, l'intra-dermoréaction est négative.

Durant une semaine, le malade est traité par cure de repos absolu, calcithérapie et Butazolidine à la dose de trois suppositoires de 250 mg par jour, et ce n'est que le 27 mai, devant l'échec complet de cette thérapeutique, qu'une perfusion de 10 mg d'ACTH associée aux antibiotiques est mise en train suivant les modalités du service,

et sera poursuivie durant treize jours. Outre un régime sans sel et 2 g de chlorure de potassium par jour, on injecte au malade 25 mg de stérandryl deux fois par semaine.

Sous l'influence de l'hormonothérapie, on assiste à une défervescence thermique rapide, à la disparition de tous signes fonctionnels et à la régression spectaculaire de l'épanchement, se soldant d'ailleurs par une débâcle urinaire abondante (2 litres) qui persistera une semaine.

Lorsqu'on arrête, le 9 juin, les perfusions d'ACTH, il ne persiste en radiographie qu'une ligne pleurale axillaire et un comblement du cul-de-sac latéral gauche.

Le malade est définitivement apyrétique, mais la vitesse de sédimentation est encore à 19 mm.

PAS et INH seront poursuivis jusqu'au quarante-cinquième jour et le malade aura reçu en outre 15 g de streptomycine.

A la sortie du malade, le 5 août, on ne constate qu'un comblement partiel du sinus C.D. gauche avec une fine bande axillaire. Le parenchyme pulmonaire est indemne de foyer suspect : négativité des signes de diffusion bacillaire. L'état général est excellent, la vitesse de sédimentation est à 4 mm. et le malade a pris 5 kg.

Par contre, une exploration de la liberté pleurale est réalisée : un pneumothorax gauche, après deux tentatives, l'une par voie axillaire, l'autre par voie postérieure, s'avère impossible.

Nous avons revu ce malade en fin septembre 1955 : l'état général demeure excellent et l'image thoracique est normale.

On ne s'est pas cru autorisé à renouveler un contrôle de la liberté pleurale.

Observation XXIII

P... (André), 20 ans, matelot, entre dans le service le 11 avril 1955 pour un épanchement pleural droit évoluant depuis quanrante-huit heures.

A son entrée, le malade est asthénique, hautement fébrile (39°1) et souffre d'un violent point de côté thoracique droit.

L'examen clinique et la radiographie mettent en évidence un épanchement pleural de faible abondance occupant seulement le quart inférieur du champ pulmonaire droit.

La ponction exploratrice ramène un liquide séro-fibrineux stérile, pauvre en albumine, mais qui renferme 92 % de lymphocytes.

La vitesse de sédimentation est à 23 mm. ; les bacilloscopies se révéleront négatives.

On a en outre la notion d'un virage récent de l'allergie tuberculinique.

Seule une thérapeutique symptomatique et vitaminique est entreprise à laquelle on associe l'administration de Butazolidine (trois suppositoires par jour).

Durant les jours suivants, on assiste alors, malgré la cure de repos absolue strictement observée, à l'accroissement rapide de l'épanchement qui dépasse, le 22 avril, la limite claviculaire : la fièvre et les signes fonctionnels persistent.

Ce même jour, devant cette véritable marée montante, on substitue à la Butazolidine les perfusions intra-veineuses lentes d'ACTH associées aux antibiotiques (PAS et INH) et aux précautions en usage dans le service.

En quarante-huit heures, les signes fonctionnels s'amendent, l'apyrexie devient définitive, l'épanchement commence sa régression, mais contrairement à nos constatations antérieures, un véritable enkystement s'organise dans la région axillaire et lorsqu'on arrête l'ACTH au dixième jour de traitement, il persiste encore une collection liquidienne importante, suspendue, tandis que la vitesse de sédimentation est toujours à 43 mm.

Durant les jours qui vont suivre, la résorption va se poursuivre très lentement et le 20 mai, soit un mois après hormonothérapie, l'épanchement a pratiquement disparu, mais il demeure des séquelles pleurales importantes sous forme d'une large bande de pachypleurite droite s'étendant de la base à la région apicale, associée à une nette attraction médiastinale vers la droite. La vitesse de sédimentation est encore élevée à cette date (72 mm) pouvant être sous la dépen-

dance d'un épisode néphritique intercurrent et passager : négativité des signes de diffusion bacillaire.

Les antibiotiques sont poursuivis jusqu'au quarante-cinquième jour et si l'état général demeure parfait, les signes radiologiques vont peu se modifier jusqu'à la sortie du malade, le 28 juin 1955.

Par suite de difficultés administratives, ce jeune marin n'a pas été revu à l'Hôpital Maritime de Toulon, mais l'Hôpital de Rochefort a signalé la persistance des images pleurales droites pratiquement inchangées en début septembre 1955. La tentative d'un pneumothorax de contrôle n'a pu être réalisée : on peut penser toutefois que cette tentative se serait soldée par un échec, étant donné les séquelles pleurales radiologiques précédemment décrites.

RÉSULTATS THÉRAPEUTIQUES

A la suite de ces observations, la diversité des résultats obtenus amène quelques réserves.

Autrefois, les pleurésies dites « *a frigore* » soumises à la calcivitaminothérapie évoluaient en moyenne pendant quatre à six semaines. La mise en train d'un traitement anti-inflammatoire implique aujourd'hui l'association protectrice des trois antibiotiques antituberculeux qui seront poursuivis bien après la cure de l'anti-phlogistique, immobilisant le malade environ deux mois.

La question se pose alors de savoir si l'effet de ces médicaments sur l'épanchement et la symphyse pleurale vaut la peine qu'on les entreprennent en regard de la longueur du traitement.

Il faut pouvoir attendre des anti-inflammatoires des guérisons franches, rapides, avec séquelles pleurales minimes et un avenir qui ne soit plus chargé de la menace permanente d'une tuberculose pulmonaire secondaire.

Il ne semble pas que la Butazolidine et la cortisone aient répondu à ce vœu : l'examen de ces quelques observations va nous le montrer.

BUTAZOLIDINE

Quatorze malades porteurs d'un épanchement pleural tuberculeux ont été traités à la Butazolidine.

La technique employée a toujours été identique.

La Butazolidine fut administrée sous forme de trois suppositoires à la dose quotidienne de 750 mg.

La durée moyenne de la cure a été de huit jours. Elle n'a jamais dépassé 10 jours.

Les antibiotiques n'ont été associés à la Butazolidine que chez deux malades : dans la majorité des cas, le traitement antibiotique ne fut entrepris qu'en fin de cure.

Cependant, une surveillance stricte a été observée : régime déchloruré, examens fréquents de la formule sanguine et de l'appareil cardio-vasculaire ; une courbe de la diurèse et du poids fut établie pour chaque malade.

Effets immédiats.

Contre toute attente, la Butazolidine se révéla un échec. Ravina avait observé chez tous ses malades une amélioration rapide, spectaculaire des signes généraux et fonctionnels. Nous ne retrouvons de semblables effets que chez deux malades (obs. IV et XII). Ces deux cas favorables voient leur épanchement pleural amorcer une résorption. Nous avons affaire à deux pleurésies minimes dont l'une, d'ailleurs, en fin de cure rechutera brutalement avec recrudescence fébrile et montée lipidienne nous obligeant à modifier la thérapeutique (obs. XII).

Quatre malades ont bénéficié partiellement du traitement (obs. II, III, XI, XXI). Tandis que l'épanchement reste stationnaire, les signes généraux et fonctionnels s'améliorent lentement ou, si cette amélioration est rapide, elle n'intéresse pas la température qui reste élevée (obs. III).

Effets anti-exsudatifs.

Mais, dans la règle générale, ni les signes généraux et fonctionnels, ni l'épanchement ne sont influencés par la Butazolidine. Chez dix malades, l'aggravation de la maladie fut telle qu'on substitua à la Butazolidine une cure d'ACTH.

Les séquelles pleurales.

L'examen des séquelles pleurales des quatre malades (obs. I, II, III, IV), traités seulement à la Butazolidine, n'apporte aucun élément meilleur. Seule l'observation IV qui représente l'unique cas favorable, a pu récupérer, en fin de maladie, une image thoracique pratiquement normale. Les trois autres malades gardent une pachypleurite importante assombrissant l'avenir fonctionnel de leurs poumons.

Aux doses faibles de 750 mg par jour, nous n'avons pu mettre en évidence les actions anti-inflammatoire, antithermique et analgésique de la Butazolidine.

De telles doses avaient été dictées par la prudence que conseillent certaines publications relatant d'accidents secondaires au cours du traitement pyrazolé.

Les accidents.

Cette prudence, peut-être exagérée, aura eu au moins le mérite d'éviter certaines complications fâcheuses. Aucun accident n'est venu troubler la marche du traitement. Il est à noter en particulier que nous n'avons pas observé de leucopénies, si minimes soient-elles, chez nos malades.

Aux doses plus élevées, il est possible que la Phénylbutazone ait des propriétés anti-inflammatoires moins discrètes, mais l'effet recherché est problématique et disproportionné aux dangers hémorragiques ou hématologiques encourus.

CORTISONE

Cinq malades ont été soumis au traitement cortisonique.

La cortisone buccale fut prescrite trois fois tandis que deux malades recevaient de l'hydrocortisone en injection intra-pleurale.

Il s'agissait de pleurétiques dont la maladie remontait seulement à quelques jours.

Les modalités de traitement varièrent quelque peu pour chaque malade.

La cortisone buccale fut administrée à des doses totales allant de 1.000 à 2.000 mg, en cure courte, se répartissant sur sept à douze jours. Les doses journalières ne dépassèrent pas 200 mg (obs. V, VI, VII).

Les deux malades soumis à l'hydrocortisone intra-pleurale subirent trois ou quatre injections en doses également réparties tous les deux jours chez l'un, en doses régressives et quotidiennes chez l'autre. Les doses totales injectées dans la plèvre se limitèrent à 200 mg (obs. VIII et IX).

Durant la cure, le régime alimentaire déchloruré strict fut observé chez tous les malades à qui on administra 3 g de chlorure de potassium quotidien.

L'examen journalier de la courbe du poids, de la diurèse et de la tension artérielle permit une surveillance médicale sérieuse.

Dans le but d'éviter, à l'arrêt de la cortisone, un hypofonctionnement surrénalien, le stérandryl, à raison de deux injections de 10 mg par semaine, ou le syncortyl en injection quotidienne de 10 mg, furent prescrits en cours de traitement et dans la semaine qui suivit.

La mise en train des trois antibiotiques s'effectua en général en fin de cure, pour une durée moyenne de soixante jours.

Effets immédiats.

La cortisone a eu une action favorable sur les signes généraux et fonctionnels.

Trois de nos malades ont été transformés en quarante-huit heures (obs. V, VIII, IX) ; la température a baissé

brutalement, une euphorie est venue relever le moral des malades. Douleurs thoraciques, dyspnée et toux se sont amendées, parfois en quelques heures.

Chez les deux autres malades, l'effet fut plus modéré : si les signes fonctionnels s'améliorèrent rapidement, la température resta instable et remonta assez brusquement en fin de cure. On les envisagera comme deux cas moyens (obs. VI et VII).

Effets anti-exsudatifs.

Par contre, l'épanchement pleural n'a pas été influencé chez quatre de nos malades. Le traitement précoce n'a entravé en aucune façon l'évolution de la pleurésie qui s'est résorbée en plusieurs semaines chez les uns et qui s'est aggravée dans deux cas (obs. VII et VIII).

Le liquide pleural du cinquième malade (obs. IX) soumis à l'hydrocortisone locale et largement ponctionné avant la première injection médicamenteuse, ne s'est pas reformé, mais le reliquat liquidien s'enkysta peu après dans la région paracardiaque droite : deux autres injections d'hormone ne peuvent le résorber.

Les séquelles pleurales.

L'examen radiologique des séquelles pleurales n'apporte aucun élément favorable. Quatre malades sur cinq sont porteurs d'image de pachypleurite importante ne pouvant laisser espérer une liberté pleurale satisfaisante.

Le dernier cas est sorti du service avec une image radiologique subnormale : le pneumothorax de contrôle n'a pu être réalisé ; il aurait sans doute objectivé un décollement pleural satisfaisant (obs. V).

Les accidents.

Deux accidents sont venus encore assombrir ces statistiques décevantes.

Trois mois après le traitement anti-inflammatoire, nous voyons apparaître, chez un malade dont l'état général demeure parfait (obs. VI), une opacité parenchymateuse sous-claviculaire gauche non excavée. Sous la simple influence du repos, ce macronodule se densifie et se rétracte considérablement en trois mois, évoluant vers le stade cicatriciel.

Le deuxième accident (obs. VII) concerne un malade chez qui on voit se développer, quatre mois après la cure cortisonique, un syndrome d'hypercorticisme fonctionnel chronique du type cushingoïde, caractérisé par une obésité croissante, le sujet passant en un mois de 80 à 98 kg : un faciès lunaire, des vergetures cutanées, une hypertension et une asthénie tenace viennent compléter le tableau clinique. Par contre, les signes biologiques sont frustes : les 17-cétostéroïdes sont éliminés par les urines à un taux normal.

Le repos prolongé atténuera ce syndrôme d'hypercorticisme, mais plus d'un an après, le malade n'a pas repris son poids normal, il pèse encore 90 kg.

L'accident tuberculeux n'a été que passager et son apparition tardive n'implique pas automatiquement la responsabilité de la cortisone.

Cependant, l'hormone n'aura pas empêché cette complication qui, non évolutive actuellement, assombrit l'avenir du sujet.

Dans le deuxième cas, l'origine thérapeutique de l'accident ne peut être mise en doute : il s'agit sans doute d'un malade prédisposé, chez qui 1.800 mg de cortisone ont suffi à provoquer un hyperfonctionnement surrénalien relativement sérieux par sa chronicité.

Les effets de la cortisone buccale et de l'hydrocortisone intra-pleurale semblent bien décevants en ce qui concerne

l'épanchement et les séquelles pleurales, puisque dans 70 % des cas nous n'obtenons aucune amélioration par rapport aux statistiques anciennes.

L'effet heureux sur les signes généraux et fonctionnels que nous retrouvons chez trois de nos pleurétiques n'autorise pas l'emploi de l'hormone en regard des accidents observés chez deux malades.

Ces statistiques sont très modestes. N'intéressant que cinq pleurésies, elles ne peuvent prétendre condamner la thérapeutique cortisonique de l'épanchement pleural. Cependant, la proportion d'échecs due à cette méthode nous a conduit à réduire le nombre de malades soumis aux corticoïdes, puis à abandonner la cortisone et l'hydrocortisone en faveur de l'ACTH, dans le traitement des pleurésies tuberculeuses.

ACTH

Le traitement par l'ACTH a été appliqué chez quinze malades, dont six ont reçu le corticotrope sous forme d'injections intra-musculaires et sept sous forme de perfusions intra-veineuses.

Les deux autres malades ont bénéficié d'une série intra-veineuse, suivie d'une cure intra-musculaire. Nous les rangerons successivement dans les deux méthodes.

Parmi ces pleurésies, quatre seulement auront été traitées précocement. Dix d'entre elles subirent auparavant une cure de Butazolidine, tandis que la dernière avait reçu au préalable quatre injections intra-pleurales d'hydrocortisone (obs. IX).

Il s'agissait donc, dans la majorité des cas, de syndromes pleuraux graves, par le volume important de leur épanchement, par le retentissement de l'exsudat sur l'état général et l'état fonctionnel du système respiratoire.

MÉTHODE INTRA-MUSCULAIRE

Il a été entrepris huit cures d'ACTH intra-musculaire, à la dose journalière de 100 mg répartis en quatre injections de 25 mg.

Le traitement a duré de huit à dix jours, associé à la calcivitaminothérapie C et D et aux antibiotiques, PAS et INH, poursuivis durant quarante-cinq à soixante jours en moyenne. La streptomycine fut arrêtée en général à la dose totale de 20 g.

L'emploi de l'ACTH à ces doses relativement fortes a demandé les mêmes précautions qui avaient été respectées avec la cortisone : un régime déchloruré strict et l'administration quotidienne de 3 g de chlorure de potassium : surveillance de la courbe de la diurèse, du poids et de la tention artérielle.

Dès l'arrêt de l'ACTH et durant une dizaine de jours, les malades furent soumis à une série de cortine naturelle et au stérandryl pour pallier un éventuel épuisement de la cortico-surrénale.

Effets immédiats.

L'action du corticotrope sur les signes généraux et fonctionnels s'est révélée constante. Chez tous les malades s'est produite en un jour ou deux une défervescence thermique, accompagnée d'une amélioration de l'état général : euphorie, reprise de l'appétit et des forces. La sédation des signes fonctionnels fut peut-être plus spectaculaire : en quelques heures parfois, la dyspnée, la douleur thoracique et la toux s'amendèrent, procurant au malade une sensation de soulagement.

Dans les jours qui suivirent la corticothérapie, une élévation de la température a pu se produire : elle a toujours été passagère et discrète.

Dans certains cas, malgré une aggravation de l'élément liquidien, l'état général est demeuré excellent.

Par contre, la vitesse de sédimentation a mis environ un mois pour revenir à la normale.

Effets anti-exsudatifs.

L'action anti-exsudative de l'ACTH s'est révélée rapide dans la moitié des cas.

Dix jours de traitement ont suffi à tarir l'épanchement pleural. Cette résorption s'est constamment accompagnée d'une augmentation de la diurèse, qui passait, en quarante-huit heures, d'un litre à deux litres et plus, se maintenant à ce taux jusqu'à disparition du liquide pleural et baissant progressivement par la suite (obs. XI, XIII, XVI, XVII).

Chez deux malades, l'épanchement ne bénéficia que partiellement de cet effet anti-exsudatif.

Dans le cas du malade de l'observation XIV, le liquide pleural amorce une résorption rapide qui ne peut se compléter : un enkystement axillaire s'organise, peu abondant, mais qui demandera plusieurs semaines pour se résorber.

La seconde observation (obs. XII) concerne un malade dont la résorption liquidienne est brillante dès les premières injections d'ACTH, mais chez qui l'augmentation de l'épanchement dans les jours qui vont suivre amène à compléter le traitement par une nouvelle cure intra-musculaire qui assèchera définitivement la plèvre.

Les deux échecs imputables à la méthode intra-musculaire (obs. X et XV) ont trait à des pleurésies pour lesquelles l'amélioration des signes généraux et fonctionnels ne s'est pas accompagnée d'une résorption liquidienne. L'épanchement est resté stationnaire ou s'est même aggravé (obs. XV).

Les séquelles pleurales.

Les statistiques sont aussi satisfaisantes lorsqu'il s'agit des séquelles pleurales.

50 % de ces malades récupèrent, au décours de leur pleurésie, une image radiologique normale ou subnormale de leur thorax. Le sinus C.D. est souvent partiellement comblé avec une fine bandelette de pachypleurite axillaire, mais la cinétique diaphragmatique et le jeu costal normaux de ces malades incitent à croire que la symphyse pleurale classique a pu être évitée dans nombre de cas (obs. XIII, XV, XVI, XVII).

Dans l'autre moitié des cas, une pachypleurite considérable s'est installée, comblant totalement le cul-de-sac latéral et remontant largement sur la ligne axillaire. La présence d'une symphyse pleurale est confirmée par la persistance de tiraillements au niveau de la base pulmonaire et à l'examen radioscopique, par une diminution de la motilité diaphragmatique (obs. X, XI, XII, XIV).

Il est à remarquer que ce sont les malades dont l'épanchement s'est rapidement résorbé qui ont le plus de chance de récupérer une image thoracique normale.

Par ailleurs, l'échec de l'ACTH sur l'exsudat n'implique pas automatiquement une pachypleurite étendue et évolutive : le malade de l'observation XV, chez qui on observe une inaction de l'ACTH vis-à-vis de l'épanchement et une rechute tardive de sa pleurésie, retrouve, au cours de sa convalescence, un jeu fonctionnel pulmonaire satisfaisant.

Les accidents.

Un seul traitement d'ACTH intra-musculaire a dû être interrompu pour accident. Le malade (obs. XIV) développa au dix-huitième jour de la cure, un syndrome de rétention hydro-chlorurée qui se traduisit par une augmentation brusque du poids, une élévation de la tension artérielle et par la

présence d'un œdème malléolaire discret. La suppression du corticotrope devait provoquer la sédation tout aussi brutale de ces signes.

Chez ce même malade, apparut, deux mois après le traitement hormonal, un nodule parenchymateux sous-claviculaire homolatéral, de la grosseur d'une noisette et paraissant dense et bien limité.

Cette lésion pulmonaire non excavée ne reçut pas de confirmation bacilloscopique et évolua rapidement vers le stade cicatriciel de la rétraction et de la densification.

La responsabilité de l'ACTH est loin d'être certaine dans la genèse de cette complication secondaire et nous ne la retiendrons que pour faire preuve d'un maximum de prudence.

A l'opposé, chez le malade de l'observation XIII porteur de lésions ganglionnaires et pulmonaires de primo-infection, on n'observe aucune aggravation, mais plutôt une amélioration de l'atteinte parenchymateuse au cours et au décours de la cure hormonale.

Dans le même ordre d'idée, la pleurésie de l'observation XI, dont la nature tuberculeuse fut établie bien après la cure d'ACTH, ne se compliqua d'aucune évolution tuberculeuse secondaire, malgré l'absence d'une couverture antibiotique précoce.

MÉTHODE INTRA-VEINEUSE

Les observations relatives à cette méthode portent sur neuf pleurésies séro-fibrineuses aiguës d'origine tuberculeuse.

Le traitement sur lequel nous reviendrons dans le chapitre suivant, comprenait :

— Une perfusion intra-veineuse lente d'ACTH à la dose de 12,5 mg : pour la commodité des manipulations,

nous n'avons pas employé la dose de 10 mg préconisée par EVEN.

— La durée moyenne de la perfusion a été de huit heures, sauf chez les deux premiers malades soumis à cette technique chez qui elle n'a pas excédé quatre heures. La cure a été poursuivie durant dix à douze jours.

— Le PAS et l'INH furent administrés chez tous les malades, la streptomycine ne leur fut pas toujours associée.

— Les précautions habituelles de tout traitement hormonal ont été prises suivant les mêmes modalités qu'au cours du traitement intra-musculaire.

EFFETS IMMÉDIATS.

L'effet de l'ACTH intra-veineux sur les signes généraux et fonctionnels fut tout aussi brillant que celui de l'ACTH intra-musculaire.

Mais il fut particulièrement spectaculaire chez sept malades qui, en quelques heures, subirent une transformation de leur état général : l'euphorie, une sensation de bien-être, la sédation des signes fonctionnels et, ce qui a paru très caractéristique, l'impression de guérison, ont conduit certains malades, malgré des recommandations impératives, à se lever au lendemain de la première perfusion sans que l'apyrexie obtenue en soit influencée (obs. IX, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII).

La température est remontée parfois dans les jours qui suivirent la cure d'ACTH : cette recrudescence fébrile ne dépassa jamais 38° et le retour définitif de l'apyrexie à la normale se réalisa en quelques jours.

La normalisation de la vitesse de sédimentation demanda toujours un certain temps au décours du traitement, en moyenne une quinzaine de jours. Elle fut cependant plus rapide chez ces malades par rapport aux pleurétiques soumis à l'ACTH intra-musculaire.

Effets anti-exsudatifs.

La résorption de l'épanchement s'est effectuée dans les limites de la cure hormonale intra-veineuse chez cinq malades (obs. XVIII, XIX, XX, XXI, XXII).

Au dixième ou au douzième jour du traitement, l'image radiologique montrait la disparition de l'ombre liquidienne et le retour d'une transparence pulmonaire normale.

Simultanément, l'augmentation brusque de la diurèse dès les deux premiers jours du traitement, confirmait l'élimination urinaire de l'exsudation pleurale.

La résorption liquidienne ne s'est pas faite régulièrement. Dans la règle générale, on observe une première phase de deux ou trois jours pendant laquelle la régression de l'épanchement est rapide, réduisant ce dernier de moitié ou des trois quarts. Dans un deuxième temps, la résorption se ralentit et demande une semaine environ pour se compléter. A ce moment, la diurèse amorce le retour progressif à un taux normal et se stabilise en quatre ou cinq jours.

Chez un des malades (obs. XXI), le début de la résorption liquidienne a subi un certain décalage par rapport au début du traitement. Dès les premières vingt-quatre heures, les signes généraux et fonctionnels s'étaient amendés comme il avait été prévu, mais contrairement à nos constatations antérieures, l'épanchement ne se modifiait pas et c'est brusquement au huitième jour d'ACTH qu'une élévation rapide de la diurèse s'accompagne d'une résorption liquidienne totale réalisée dans les trois jours suivants.

Chez deux malades (obs. IX, XXIII), la première phase de résorption a lieu : une grande partie de l'épanchement pleural s'élimine rapidement, mais le reliquat liquidien, rebelle à la thérapeutique, évolue lentement vers un assèchement obtenu au prix de séquelles pleurales importantes.

Les deux échecs (obs. XVI, XVII) imputables à cette méthode, ont trait à des malades chez qui le corticotrope

intra-veineux n'influence en rien l'épanchement pleural. Les signes fonctionnels et généraux s'atténuent passagèrement pour s'enflammer à nouveau lors de la suspension du traitement.

Une deuxième cure d'ACTH, cette fois intra-musculaire, suffit à tarir très rapidement ces épanchements qui paraissaient rebelles à l'anti-inflammatoire, et à supprimer l'éventualité d'une pachypleurite résiduelle.

Il est d'ailleurs possible qu'une deuxième cure intra-veineuse ait eu le même effet favorable : nous avions affaire aux deux premiers malades traités suivant la technique intra-veineuse ; les perfusions n'avaient duré que quatre heures et les résultats encourageants déjà enregistrés avec la méthode intra-musculaire portaient notre confiance sur cette dernière.

Plus tard, l'allongement du temps de perfusion devait amener une amélioration considérable dans la technique : plus l'ACTH est introduit lentement dans les voies veineuses, plus son action est manifeste et prolongée. Even et ses collaborateurs ont insisté dès leurs premiers essais cliniques sur cette condition d'utilisation : elle semble se confirmer pour ces deux pleurétiques et nous pouvons sans doute la rendre responsable des résultats favorables ultérieurs.

Les séquelles pleurales.

Les séquelles pleurales furent minimes chez les cinq malades pour lesquels une simple cure intra-veineuse de dix jours suffit à assécher la plèvre et chez les deux pleurésies dont l'épanchement réagit à une deuxième série d'ACTH intra-musculaire (obs. XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII).

Le retour à une image thoracique normale ne s'est effectué qu'en un certain temps. Au décours du traitement

hormonal il persistait dans tous les cas un sinus C.D. comblé et une fine bande de pachypleurite axillaire, signes inévitables d'une inflammation pleurale en voie de cicatrisation. Mais ces images, dans les semaines qui suivirent, s'estompèrent progressivement et en deux mois on pouvait alors constater sur les films radiologiques l'absence de toute image pleurale anormale, tandis que la cinétique diaphragmatique et costale avait retrouvé sa souplesse antérieure.

En outre, l'absence de tiraillements et de séquelles douloureuses au niveau de la base pulmonaire, autrefois si fréquents, semblait apporter une preuve de plus en faveur d'une restitution intégrale de la fonction pleurale. La plèvre n'avait subit qu'un minimum de souffrance et d'altération au cours de l'épisode liquidien.

Les deux malades (obs. IX et XXIII) pour lesquels la régression liquidienne avait été imparfaite, incomplète, garderont des séquelles pleurales importantes.

Une pachypleurite considérable se développa, laissant des opacités plus ou moins étendues, accompagnées de douleurs thoraciques et, chez l'un d'eux, de rétraction médiastinale (obs. XXIII).

Cette symphyse, que nous espérons non évolutive, entrave le fonctionnement diaphragmatique et costal de la ventilation pulmonaire.

Sur la foi des signes cliniques et radiologiques, la symphyse pleurale paraît avoir été évitée sept fois sur neuf. Il y manque cependant une confirmation anatomique, que le service de Pneumologie a voulu apporter, avec l'accord des malades.

Après arrêt complet du traitement à la fois hormonal et antibiotique de protection, les malades ont bénéficié d'un congé de convalescence et, pour la majorité d'entre eux, c'est à l'issue de ce repos que le pneumo-test a pu être réalisé. Ainsi, un temps assez long, deux à trois mois en

moyenne, sépare cette exploration de la fin de l'épisode aigu et l'on peut penser que les séquelles observées à cette époque sont définitives et n'ont aucune chance de s'améliorer secondairement et bien peu de s'aggraver.

Chez quatre malades dont l'image pulmonaire radiologique était redevenue pratiquement normale (discret émoussement au cul-de-sac latéral et petite ligne pleurale axillaire à peine perceptible), un pneumothorax par voie axillaire selon la technique habituelle, a été tenté.

Trois fois (obs. XIX, XX et XXI), le décollement a été obtenu d'emblée avec une aspiration parfaite et des pressions constamment négatives. Chaque fois, un film standard a permis de fixer ce pneumothorax.

L'exploration a été très bien supportée des malades : une légère aspiration, vingt-quatre heures après, a permis un retour rapide du poumon à la paroi.

Une fois cette tentative par voie axillaire s'est soldée par un échec : deux autres essais ont été tentés (voie antérieure, voie postérieure) sans plus de succès (obs. XXII).

Ainsi, trois fois sur quatre, la liberté pleurale a été conservée.

Une question reste à poser : quelle est la qualité du collapsus obtenu? On ne peut prétendre avoir objectivé un pneumothorax total intégralement libre de toute adhérence. Dans tous les cas, une petite zone médiastinale ou apicale n'avait pas décollé.

Toutefois, on peut affirmer que dans les trois cas favorables, il s'agissait d'un collapsus valable, amenant un affaissement satisfaisant du parenchyme pulmonaire, quel qu'en soit le segment intéressé, et par conséquent parfaitement utilisable.

Pour le quatrième malade, l'échec du pneumo-test peut s'expliquer. Les antécédents pleuraux permettent de penser à une évolution ancienne, torpide du côté gauche et, par

conséquent, la mise en service tardive du traitement à un stade cliniquement patent, donc plus rebelle.

Une morale peut en être tirée et Sors et Trocmé n'ont pas manqué d'y insister : la précocité du traitement conditionne la qualité des résultats, aussi bien immédiats que secondaires.

Ces résultats suffisent à démontrer l'énorme progrès qu'apporte la méthode intra-veineuse dans le traitement hormonal de la pleurésie séro-fibrineuse.

La symphyse pleurale, séquelle jusqu'alors quasi inévitable de tout épanchement tuberculeux aigu, s'est révélée minime ou inexistante dans une proportion de 78 % (sept malades sur neuf).

Le souci de vouloir obtenir une liberté pleurale après pleurésie séro-fibrineuse ne nous paraît pas démodé : outre l'absence de séquelle fonctionnelle, la collapsothérapie conserve et conservera longtemps ses droits et le pneumothorax médical trouvera encore de nombreuses indications. Chez un tuberculeux, il ne suffit pas de penser aux événements présents, mais de savoir aussi préserver l'avenir.

Les accidents.

La méthode intra-veineuse, en dehors de ses effets favorables sur les signes généraux et fonctionnels, sur l'épanchement et l'avenir fonctionnel de la plèvre, aura eu l'avantage de supprimer les accidents secondaires.

Aucun des malades traités par perfusion n'aura présenté d'incident de rétention hydrique ni d'hyperfonctionnement surrénalien.

La tension artérielle et le poids sont restés stables au cours des traitements.

Il n'y eut pas d'évolution tuberculeuse secondaire, pulmonaire ou autre.

Dans le cas de l'observation IX, un examen du fond d'œil révèle, au décours du traitement, quatre tubercules choroïdiens à droite, mais le sujet est en pleine primo-infection et l'ACTH ne peut être mise en cause. D'ailleurs, une ponction lombaire de contrôle ne montre aucune altération méningée, tandis que l'évolution des lésions rétiniennes se feront vers la cicatrisation.

Les faibles doses d'ACTH employées, les cures écourtées, l'allongement du temps de perfusion et les précautions prises en cours de traitement, sont sans doute responsables de ces bonnes statistiques et des résultats remarquables de la méthode intra-veineuse.

INTERPRÉTATION

PROTOCOLE DE TRAITEMENT

Des anti-inflammatoires, on doit pouvoir attendre une action anti-thermique et antalgique, mais surtout des propriétés anti-exsudatives qui permettent d'éviter la symphyse secondaire à l'inflammation pleurale.

Le but de la thérapeutique anti-phlogistique doit tendre, non seulement à soulager les phénomènes douloureux, dyspnéiques et hyperpyrétiques du pleurétique, mais aussi dans la mesure du possible à guérir les phénomènes locaux faits de processus inflammatoires et cicatriciels dépassant leur rôle anti-infectieux.

Le traitement anti-inflammatoire ne sera valable que s'il fait preuve d'efficacité certaine sur la lésion pleurale et, s'il supprime les séquelles de la pleurésie séro-fibrineuse.

La Butazolidine, avec ses 80 % d'échecs, et la cortisone avec ses 70 % d'échecs, ne peuvent répondre d'une efficacité suffisante pour lutter contre la prolifération fibreuse de tout processus pleural inflammatoire.

Les propriétés anti-thermiques et antalgiques de la cortisone, son pouvoir favorable sur l'état général, ne sont pas négligeables, mais ils sont disproportionnés aux inconvénients du traitement corticoïde.

Si l'action de la cortisone est rapide sur les signes généraux, elle est plus lente et inconstante sur la symptomatologie

fonctionnelle et très atypique sur l'épanchement dont l'assèchement ne s'obtient qu'après un laps de temps assez long au prix de séquelles pleurales diminuant fonctionnellement le poumon sous-jacent.

Enfin, la proportion des accidents (deux cas sur cinq malades traités) amène de sérieuses restrictions.

L'inhibition de la fonction cortico-surrénalienne succédant à l'administration de la cortisone, semble responsable des dangers de la thérapeutique hormonale. Elle ne peut être mise en doute après les publications de FORSHAM et de THORN, qui provoquent, après administration de cortisone, une nette diminution de l'activité du cortex surrénal chez l'animal.

La réduction du volume de la glande portant sur la zone fasciculée et réticulée en est la traduction biologique : la thérapeutique surrénalienne de substitution bloquerait la sécrétion endogène d'ACTH.

Depuis les travaux de FAGRAEUS, de BOYER et de TAUBENHAUS, on sait que les mécanismes de défense de l'organisme sont altérés en cas d'insuffisance de la fonction cortico-surrénalienne et, selon CRABBÉ, si la cortisone a un effet néfaste sur la défense à l'infection, tant en ce qui concerne l'aptitude des macrophages à la phagocytose que la production d'anticorps, il ne s'agit pas d'un effet direct. De nombreux arguments démontrent que ces phénomènes sériques et tissulaires sont sous la dépendance de l'activité cortico-surrénale troublée par l'apport exogène de cortisone.

En effet, l'adjonction de cortisone *in vitro* à des macrophages n'a aucun effet sur leur aptitude à la phagocytose, tandis que les macrophages provenant de lapins traités à la cortisone sont inhibés.

Cette aptitude à la phagocytose et la formation d'anticorps sont inhibées encore davantage dans la période qui suit la cessation du traitement hormonal indépendamment de la dose administrée.

Ces constatations semblent bien démontrer que la cortisone affecte les processus d'immunités en entraînant l'arrêt de la cortico-surrénale dont la traduction clinique se révélera en fin de traitement lorsque l'hormone de synthèse ne suppléera plus à la défaillance glandulaire.

L'ACTH, cortico-stimuline hypophysaire agissant sur la totalité du cortex surrénal, ne peut provoquer de tels accidents : excitant physiologique de la sécrétion surrénalienne, elle ne peut qu'intensifier les mécanismes organiques de défense. Certains auteurs ont voulu expliquer les rares accidents tuberculeux imputables à l'ACTH par l'épuisement de la cortico-surrénale exagérément sollicitée par la stimuline. Il n'y a pas de travaux expérimentaux, à notre connaissance, qui confirment cette hypothèse : s'il en existait, ils apporteraient une preuve de plus de l'innocuité du corticotrope administré à des doses minimes et en cure réduite.

L'hydrocortisone locale n'a pas amélioré les statistiques peu favorables de la corticothérapie. Elle présente, outre les désavantages précités, l'inconvénient d'exiger des ponctions pleurales répétées, causes d'irritation pleurale, d'enkystement liquidien et, plus grave, de transformation hémorragique ou purulente.

Comparés à l'échec de la thérapeutique pyrazolée, au danger et à l'effet partiel de la corticothérapie, les résultats obtenus par l'ACTH prennent toute leur valeur.

Le corticotrope a amené une guérison rapide et complète dans 50 % des cas par voie intra-musculaire, dans 70 % des cas par voie intra-veineuse. Ces statistiques nous conduisent à préférer l'emploi de l'ACTH à tout autre anti-phlogistique dans le traitement de la pleurésie séro-fibrineuse aiguë.

Le choix entre la méthode intra-musculaire et la méthode intra-veineuse est plus difficile. Cette dernière a l'avantage de réduire les doses du médicament tout en prolongeant son effet sur plusieurs heures. Elle évite une surcharge

de l'organisme en cortico-stimuline, tout en gardant une action rapide et constante.

Elle présente cependant l'inconvénient d'exiger des perfusions longues demandant une surveillance constante et un matériel considérable.

La méthode intra-musculaire est sans doute un peu moins efficace et expose le malade à quelques effets secondaires ne présentant en général aucune gravité : mais elle a le mérite d'être d'un emploi plus simple ne réclamant qu'un matériel de médecine courante et un seul examen quotidien.

La méthode intra-veineuse est donc à conseiller en milieu hospitalier, tandis que la technique intra-musculaire rend possible le traitement des malades à domicile.

MODALITÉS DU TRAITEMENT

Avant d'entreprendre tout traitement corticotrope, il est prudent de pratiquer un test de THORN.

La thérapeutique par l'ACTH ne peut être envisagée que si la surrénale est capable de répondre à la sollicitation hormonale.

Dans les cas rares où le test de THORN est négatif, l'éventualité d'un traitement anti-inflammatoire se pose.

On peut toutefois entreprendre la Butazolidine ou la cortisone en respectant les règles de prudence que comportent de tels traitements.

La Butazolidine sera administrée à la dose journalière de 600 mg intra-musculaire en cure de huit jours.

La cortisone aux doses buccales décroissantes de 100 à 25 mg ne sera pas poursuivie plus de sept jours.

L'hydrocortisone locale sera prescrite sous forme de quatre injections intra-pleurales de 25 à 50 mg au rythme d'une injection tous les deux jours. Il est inutile de poursuivre la méthode si on veut en éviter les dangers.

Mais dans la grande majorité des cas, le test de THORN est positif et permet la mise en train du traitement par ACTH.

TECHNIQUE INTRA-VEINEUSE.

Sous forme de perfusions intra-veineuses lentes d'ACTH à la dose journalière de 10 mg.

— Durée moyenne de la perfusion : huit heures.

Le temps de perfusion est capital pour EVEN et ses collaborateurs. Son allongement permet la réduction des doses pour une action plus prolongée, donc plus efficace.

— Cure totale de dix jours.

L'ACTH intra-veineux est versé dans le flacon de PAS qui peut recevoir également l'INH, la streptomycine et les médications d'appoint, tels que le calcium et la citamine C. En cas d'intolérance de l'organisme au PAS, ce dernier est remplacé par 500 cc de sérum glucosé.

TECHNIQUE INTRA-MUSCULAIRE.

Sous forme d'ACTH à la dose quotidienne de 100 mg répartis en quatre injections intra-musculaires de 25 mg.

— Cure totale de sept jours.

LES ANTIBIOTIQUES.

Les antibiotiques seront toujours associés à l'ACTH.

— La streptomycine intra-musculaire ou intra-veineuse à la dose de 1 gr tous les jours ou tous les deux jours pendant deux à trois semaines.

— Le PAS à la dose quotidienne de 15 g et l'INH (5 mg par kg de poids) seront poursuivis de quarante-cinq à soixante jours, d'abord en perfusions intra-veineuses, puis par voie buccale.

Précautions et surveillance du traitement.

Trois précautions sont essentielles :

— 1° Le régime alimentaire déchloruré strict contre la rétention hydro-chlorurée : régime pauvre en corps gras et en hydrates de carbone et riche en protides animaux pour lutter contre le catabolisme azoté exagéré ;

— 2° L'administration d'un sel de potassium, en particulier le chlorure, à la dose de 3 g par jour en vue de compenser la déperdition du potassium organique ;

— 3° L'addition au traitement d'un androgène pour éviter l'épuisement éventuel de la cortico-surrénale.

Les cures intra-musculaires bénéficieront surtout de cette précaution. Turiaf préconise une injection de 25 mg de Stérandryl par semaine : on peut pratiquer deux injections durant la cure de dix jours et deux injections la semaine suivante.

A l'arrêt de l'ACTH il est prudent de prescrire pendant une semaine la cortine naturelle (250 g par jour en deux prises).

La surveillance clinique doit être sévère :

— 1° Surveillance radiologique quotidienne de l'image thoracique ;

— 2° Surveillance journalière de la courbe du poids et de la courbe de la diurèse : le poids ne doit pas augmenter brusquement et la diurèse ne pas trop baisser ;

— 3° Surveillance quotidienne de la tension artérielle qui ne doit pas s'élever ;

— 4° Rechercher systématiquement des œdèmes tégumentaires ou viscéraux ;

— 5° Contrôler fréquemment l'absence des signes d'hyperfonctionnement cortico-surrénalien : obésité, faciès lunaire, hirsutisme, acné, vergetures abdominales ;

— 6° Surveillance des modifications du psychisme qui ne doivent pas dépasser le stade de l'euphorie et de l'insomnie « confortable » ;

— 7° Il est recommandé, malgré les risques minimes, de rechercher les signes de diffusion bacillaire, en particulier par l'examen du fond d'œil et, le cas échéant, par une ponction lombaire.

On peut compléter cette surveillance médicale par des examens biologiques :

— Examens d'urines : toute glycosurie doit provoquer un examen de la glycémie qui ne doit pas s'élever.

— Mesure de la réserve alcaline qui peut être modifiée dans le sens d'une alcalose.

— Le taux de prothrombine et le temps de coagulation sont nécessaires pour rechercher une éventuelle hypercoagulabilité sanguine.

L'ostéoporose n'est pas à craindre dans les cures courtes : les radiographies osseuses ne sont pas motivées.

L'apparition d'une de ces altérations cliniques ou biologiques doit commander l'interruption de la cure hormonale et la mise en train d'un traitement symptomatique.

En pratique :

— un poids stationnaire,

— l'absence de variation de la tension artérielle, d'œdèmes périphériques,

— la stabilité ou l'élévation de la diurèse,

traduisent la bonne tolérance du médicament.

LES EFFETS ANTI-INFLAMMATOIRES.

La thérapeutique corticotrope ainsi amorcée, on est en droit d'espérer le déclenchement des propriétés anti-inflammatoires de l'ACTH qui se prolonge sur trois périodes.

Effets immédiats.

Très rapidement, en quarante-huit heures au plus tard, l'amélioration des signes généraux et fonctionnels s'est déjà faite sentir. L'euphorie, la sensation de bien-être font suite à l'apyrexie complète, à la disparition des douleurs thoraciques et de la dyspnée. La toux, si elle existe, se calme.

Secondairement, le retour de l'appétit et souvent des couleurs du visage, la reprise des forces sont très caractéristiques. Il n'est pas rare qu'un malade en état de prostration la veille, demande à se lever dès le lendemain de la première perfusion.

Effets anti-exsudatifs.

L'action thérapeutique de l'ACTH peut en rester à ce stade (20 % des cas) : en général, dès le troisième jour s'amorcent simultanément l'élévation de la diurèse et la résorption de l'épanchement pleural.

L'augmentation de la diurèse est brusque : du jour au lendemain, la quantité d'urine recueillie passe de 800 cc à 2 ou 3 litres et se maintient à ce taux jusqu'à élimination complète de l'exsudat pleural.

L'épanchement se résorbe en deux phases :

— Une première phase de trois ou quatre jours, durant laquelle la moitié ou les trois quarts de l'opacité pleurale s'est nettoyée ;

— Une seconde étape d'une semaine, où la résorption se ralentit, mais se complète progressivement.

Il peut arriver que l'augmentation de la diurèse et la régression liquidienne se fasse avec un certain retard par rapport au début du traitement.

Ce décalage, qui peut atteindre une semaine, n'empêche pas la résorption dans les délais de la cure.

Il semble alors que la deuxième phase n'a pas lieu : l'épanchement s'élimine totalement en trois à quatre jours, accompagné d'une véritable débâcle urinaire.

Les réactions secondaires a l'interruption du traitement.

Dans les jours qui suivent l'interruption du traitement, il est possible d'observer la reprise d'une fébricule et un léger fléchissement de l'état général.

Une tendance à la mélancolie, aux plaintes (le malade est excédé en particulier du régime déchloruré que l'on poursuit quelques jours encore), la modération de l'appétit et la discrète recrudescence fébrile font craindre une rechute.

Mais l'évolution spontanément favorable de ces réactions et les examens radiologiques doivent rassurer le médecin traitant : elles sont discrètes et passagères et elles traduisent sans doute la diminution brutale de la sécrétion cortico-surrénalienne qui ne reçoit plus la sollicitation de la stimuline exogène.

Les séquelles pleurales.

Parallèlement, les clichés radiologiques doivent objectiver la disparition de l'épanchement pleural.

L'image thoracique n'est cependant pas revenue à la normale. Dans la majorité des cas, il persiste un émoussement du sinus latéral, une fine bandelette d'opacité axillaire et parfois un léger voile au niveau de la base pulmonaire. Le diaphragme reste surélevé, hypocinétique, le jeu costal est limité. Mais, contrairement à l'évolution habituelle, aucune pachypleurite résiduelle ne s'organise.

Dans le mois qui va suivre, on assiste au nettoyage radiographique complet, tandis que l'expansion costale et la mobilité diaphragmatique se normalisent à la radioscopie.

A ce moment, alors que l'image thoracique est rigoureusement normale, il est permis de tenter un contrôle de la liberté pleurale qu'on a tout lieu d'espérer satisfaisante (trois fois sur quatre).

Le but vers lequel tendait la thérapeutique hormonale est seulement atteint : éviter la symphyse pleurale, ou tout au moins en limiter son expansion, laissant au pleurétique une fonction respiratoire intacte et la possibilité d'une collapsothérapie locale dans l'éventualité d'une tuberculose pulmonaire tardive.

TEST D'ACTIVITÉ THÉRAPEUTIQUE

La cure d'ACTH limitée dans le temps prolonge son effet bien au delà.

La phase de l'amélioration de l'état général, la phase de résorption liquidienne et la phase de restitution *ad integrum* forment un ensemble qui aboutit à la guérison locale de la maladie.

Pourtant, la résorption de l'épanchement pleural ne va pas toujours de pair avec la reprise de l'état général et la sédation des signes fonctionnels.

La température peut amorcer une défervescence, le point de côté et la dyspnée peuvent s'amender sans que la diurèse et l'exsudat soient influencés par l'hormone.

Il existe une sorte d'indépendance entre l'action antithermique et antalgique et l'effet anti-exsudatif de l'ACTH. Premier et second stades doivent être considérés comme deux résultantes différentes issues d'un même médicament et pouvant se manifester isolément l'une sans l'autre.

Cependant, une apyrexie rapidement apparue, la sédation complète des signes généraux et fonctionnels traduisent une action anti-inflammatoire générale puissante de la part de l'ACTH qui a toutes les chances d'influencer favorablement l'épanchement.

Plus sûrement, la phase de restitution est liée à la phase de résorption, conséquences toutes deux de l'effet local de l'ACTH.

A toute résorption brillante fera suite une guérison presque complète de l'inflammation pleurale, exempte de prolifération fibreuse et cicatricielle.

Il est possible, grâce à ces notions, de prévoir l'évolution favorable de la maladie dès la mise en train de la thérapeutique :

— une apyrexie précoce et définitive,
— une sédation des signes fonctionnels suivie d'une euphorie et d'une sensation de bien-être,
— l'élévation de la diurèse qui se maintient durant la cure,
— la disparition rapide du liquide dès les premiers jours du traitement,

orientent vers un pronostic favorable de guérison sans séquelle pleurale.

Une cure de dix jours suffit à obtenir de tels effets (60 % des cas). Il est inutile de poursuivre la médication lorsque la plèvre s'est asséchée.

Cependant, si la résorption ne se fait pas dans les délais de la première cure, on est autorisé à tenter, cette fois sans grand espoir, une seconde série de perfusions intraveineuses après quelques jours de repos. On peut avoir l'heureuse surprise de déclencher une résorption liquidienne rapide et totale suivie d'une récupération fonctionnelle satisfaisante (20 % des cas).

Les véritables échecs sont les 20 % de malades chez qui la première phase de résorption se fait brillamment mais ne se complète pas.

Le reliquat liquidien évolue lentement vers l'assèchement au prix de séquelles pleurales considérables qu'une deuxième cure d'ACTH ne peut enrayer.

INDICATIONS DE LA THÉRAPEUTIQUE HORMONALE

La pleurésie séro-fibrineuse aiguë tuberculeuse est l'indication majeure de la thérapeutique anti-inflammatoire.

Doivent bénéficier du traitement corticotrope, aussi bien la forme grave, hyperpyrétique, marquée par l'importance des phénomènes inflammatoires et par l'altération de l'état général, que la forme discrète, subfébrile, avec épanchement limité.

Toute pleurésie, quelle que soit sa gravité, est à l'origine de désordres anatomiques que nous voulons éviter : cette condition implique la mise en train précoce du traitement, dès l'apparition clinique du syndrome pleural.

La pleurésie subaiguë ou chronique, selon l'avis unanime des cliniciens, ne réagit pas aussi favorablement à la thérapeutique anti-inflammatoire.

Nous devons à l'obligeance de M. le Professeur FRÉOUR d'avoir pu consulter un certain nombre d'observations concernant des pleurésies séro-fibrineuses subaiguës traitées par l'ACTH. L'hormone entreprise après l'échec des thérapeutiques classiques, un mois et plus après le début de la maladie, stimule l'état général, amorce une défervescence thermique, mais ne modifie pas l'exsudation pleurale en voie d'organisation fibreuse. L'amélioration des signes fonctionnels et généraux est instable, très souvent passagère : l'épanchement suit son évolution à la différence près qu'il est mieux supporté par le malade.

Les rares cas d'épanchements chroniques que nous avons observés dans le Service de Pneumologie de l'Hôpital Maritime de Toulon, ne furent pratiquement pas influencés par des cures prolongées d'ACTH.

Les altérations inflammatoires locales sont alors atténuées, organisées et surajoutées à des lésions pleurales spécifiquement tuberculeuses ou purulentes.

CONTRE-INDICATIONS

Nous avons déjà passé en revue, dans le chapitre de l'action biologique des anti-phlogistiques, les contre-indications classiques aux traitements hormonaux.

Ne peuvent bénéficier de la thérapeutique les diabétiques, les cirrhotiques, les cachectiques, les cardiaques, les hypertendus, les instables psychiques et les malades accusant des antécédents d'ulcérations gastriques ou intestinales.

Les infections et la tuberculose en particulier sont-elles des contre-indications absolues au traitement corticotrope? La réduction des doses d'ACTH administrées et l'association antibiotique semblent avoir écarté tous risques de dissémination tuberculeuse.

Toutefois, les rares publications concernant l'apparition d'accidents tuberculeux nous incitent à la prudence.

Devant un épanchement pleural accompagné de lésions tuberculeuses pulmonaires évolutives, la thérapeutique hormonale est à déconseiller.

La pleurésie séro-fibrineuse est une affection qui évolue spontanément vers une guérison incomplète, mais en général compatible avec une ventilation pulmonaire suffisante. L'éventualité d'une évolution grave de la tuberculose pulmonaire mettant les jours du malade en danger n'est pas compensée par les avantages qu'apporte l'absence de pachypleurite résiduelle.

MÉCANISME D'ACTION

Action anti-inflammatoire.

Les propriétés anti-exsudatives de l'ACTH doivent être rapportées à son action anti-inflammatoire.

Mais le mécanisme de cette action reste encore hypothétique ; sans doute peut-on y faire intervenir simultanément un facteur vasculaire et un facteur tissulaire.

— Action vasculaire par l'augmentation du tonus vasculaire et la diminution de la perméabilité capillaire, aboutissant à l'inhibition de la diapédèse.

Selon EBERT, l'exsudation vers les tissus ne pourrait se produire et les parois des petits vaisseaux opposeraient une barrière à l'afflux des cellules inflammatoires.

Ainsi l'exsudation pleurale ne serait pas renouvelée et s'éliminerait plus facilement.

— Action tissulaire, se traduisant par la pauvreté des fibroblastes au niveau du foyer inflammatoire.

FRÉOUR insiste sur le fait que ces cellules ne peuvent édifier du tissu conjonctif.

L'absence de prolifération fibreuse pourrait rendre compte des réactions pachypleuritiques minimes au décours du traitement hormonal.

La question peut se poser d'une action directe de l'ACTH sur les composants de l'inflammation, mais il est plus probable que les propriétés anti-inflammatoires du médicament s'objectivent par l'intermédiaire du cortex surrénal dont la sollicitation provoquée et entretenue par l'ACTH aboutit à la sécrétion d'hydrocortisone.

En réalité, ces hypothèses demandent une confirmation expérimentale qui n'a pu être encore réalisée. Le mécanisme intime des effets anti-phlogistiques reste inconnu.

Action sur l'imprégnation tuberculeuse.

Il est un autre aspect pathogénique de la pleurésie aiguë, le processus tuberculeux, que nous n'avons pas abordé parce qu'il ne concerne pas directement l'ACTH.

Autrefois, la pleurésie séro-fibrineuse lymphocytaire aiguë était considérée comme la localisation de la maladie tuberculeuse à la plèvre. Depuis quelques années, ces notions se sont modifiées : la pleurésie ne serait plus due

uniquement à une localisation du bacille tuberculeux arrivant par voie hématogène ou lymphogène : il s'agirait surtout d'une réaction allergique due au contact du bacille de Koch. La lésion tuberculeuse pleurale serait minime, sinon inexistante, et l'épanchement ne représenterait que la traduction clinique de phénomènes inflammatoires non spécifiques.

Les données cliniques de la pleurésie primitive, son évolution le plus souvent favorable, l'absence quasi constante du bacille de Koch dans le liquide pleural, sont des arguments en faveur de cette hypothèse qui a conduit certains auteurs, comme DAL et PATRIN, à utiliser avec succès les anti-histaminiques dans le traitement des pleurésies tuberculeuses aiguës.

Il n'en reste pas moins vrai que l'atteinte pleurale traduit une agression tuberculeuse importante et durable ; la fréquence des atteintes pulmonaires secondaires en faisant foi.

A cette agression exogène correspond une réaction de l'organisme génératrice de phénomènes inflammatoires : réaction allergique défavorable au niveau des séreuses, mais aussi réaction de défense en d'autres points, en particulier au niveau des ganglions lymphatiques.

Capable de réduire les réactions organiques nuisibles, l'ACTH, par ses propriétés anti-inflammatoires puissantes, peut également détruire les barrières naturelles opposées à la diffusion bacillaire.

On comprend dès lors la nécessité d'utiliser le médicament avec prudence.

Deux conditions semblent essentielles :

1° Des doses hormonales qui permettent d'éviter les phénomènes allergiques néfastes tout en respectant les processus de défense. La technique intra-veineuse, par l'administration lente de doses minimes, répond à cette fonction ;

2° Une couverture d'antibiotiques anti-tuberculeux dans le but de lutter contre une diffusion bacillaire éventuelle.

L'ACTH, comme les autres anti-inflammatoires, ne prétend pas en effet combattre la pénétration et l'imprégnation des bacilles de Koch dans l'organisme.

Le corticotrope influence remarquablement la maladie locale, mais reste inopérant sur les répercussions générales de l'agression.

La normalisation lente, souvent irrégulière, de la vitesse de sédimentation, la persistance pendant de longs mois de certains signes d'imprégnation tuberculeuse, comme la pâleur du visage et les sueurs nocturnes, apportent la preuve clinique de l'inactivité de l'ACTH sur le processus tuberculeux et dictent la conduite à tenir.

Savy écrivait en 1938 : « La tendance est d'envisager une fois la maladie terminée, le pleurétique comme un tuberculeux en puissance auquel doit s'appliquer la thérapeutique préventive de l'affection bacillaire. »

Ces considérations sont encore valables aujourd'hui et doivent imposer, comme autrefois, outre une cure prolongée d'antibiotiques, la calcivitaminothérapie et surtout un repos de quelques mois.

L'ACTH et les antibiotiques anti-tuberculeux représentent ainsi un ensemble thérapeutique indissociable, l'hormone agissant sur l'aspect local de la maladie, les antibiotiques sur l'imprégnation tuberculeuse de l'organisme.

Certains auteurs, en particulier Even, Sors et Trocmé vont plus loin et considèrent cette union comme un potentiel thérapeutique.

L'ACTH et les antibiotiques renforceraient mutuellement leurs activités respectives et le corticotrope, en limitant les barrières inflammatoires, permettrait à la streptomycine d'atteindre plus sûrement les bacilles entourés de prolifération conjonctive.

Les antibiotiques, en détruisant le virus tuberculeux, c'est-à-dire l'allergène ou l'antigène responsables des troubles inflammatoires, faciliteraient l'action anti-phlogistique de l'hormone.

En outre, par ses effets anti-allergiques, l'ACTH serait capable de supprimer d'une façon durable les réactions d'intolérance éventuelle de l'organisme secondaires à l'administration des antibiotiques.

Ces mêmes auteurs donnent à l'appui de leur hypothèse des exemples cliniques : des tuberculeux jusqu'alors streptomycino-résistants, redeviennent sensibles aux effets des antibiotiques dont l'action semble renforcée après adjonction d'une faible quantité d'ACTH quotidien.

L'ACTH supprime chez bon nombre de malades les réactions d'intolérance susceptibles de limiter l'emploi des antibiotiques et permet ainsi d'accroître considérablement l'action de la thérapeutique.

Dans deux de nos observations (obs. XII et XVII), l'ACTH a également retardé l'apparition des phénomènes d'intolérance à l'égard du PAS et de l'INH qui se sont déclanchés quelques jours après l'interruption de la cure hormonale.

Cette action anti-allergique n'est peut-être pas aussi durable que le voulaient Even et Sors, elle n'en reste pas moins d'une grande utilité.

Envisagé comme un médicament d'appoint, l'ACTH amène indéniablement un grand progrès dans la thérapeutique de la pleurésie séro-fibrineuse aiguë en permettant d'acheminer plus rapidement le pleurétique vers une guérison plus complète qu'autrefois.

Associé aux antibiotiques, il représente un traitement actif de l'épanchement séro-fibrineux dont la technique s'améliore constamment et se généralise avec le même succès à toutes les sérites, notamment à la méningite tuberculeuse.

Il ne lui manque que la consécration du temps.

Si, dans les années à venir, l'association de l'anti-inflammatoire et des antibiotiques réduit la proportion des atteintes pulmonaires secondaires aux pleurésies, il sera alors possible de considérer cette thérapeutique comme spécifique de l'épanchement séreux tuberculeux.

Seule la surveillance prolongée des malades traités pourra répondre à cette question et confirmer nos espoirs.

CONCLUSIONS

1° Les hypothèses nouvelles semblent démontrer que l'épanchement séreux aigu tuberculeux est plus une réaction inflammatoire d'origine allergique qu'une lésion tuberculeuse spécifique.

L'emploi de la Butazolidine, de la Cortisone et de l'ACTH, médications anti-inflammatoires puissantes, doivent ainsi apporter un progrès dans la thérapeutique de la pleurésie séro-fibrineuse aiguë.

2° Au dogme du danger de l'hormonothérapie en matière de tuberculose, établi dès les premières applications de cette thérapeutique, a rapidement succédé, après quelques essais timides, un élargissement du cadre de ses indications. Ce n'est plus seulement dans le domaine limité des atteintes séreuses que l'ACTH et la cortisone sont utilisés aujourd'hui, mais aussi dans certaines formes de tuberculose pulmonaires où prédominent les phénomènes inflammatoires.

3° Les observations recueillies au cours des travaux expérimentaux et cliniques, malgré leurs apparences contradictoires, mettent en valeur l'importance des différentes techniques thérapeutiques employées. Les doses faibles et les cures écourtées évitent les risques d'accidents secondaires dus au traitement hormonal, en particulier le caractère aggravant de l'ACTH et de la cortisone sur la tuberculose.

4° L'effet pro-infectieux des hormones paraît dériver de leurs propriétés anti-inflammatoires, dont le mécanisme

d'action est encore hypothétique. Il s'agit sans doute d'un ensemble de phénomènes vasculaires représentés par une diminution de la diapédèse, de phénomènes hématologiques avec troubles dans la formation des anticorps et de processus tissulaires inhibiteurs de la prolifération conjonctive.

Les recherches expérimentales ou cliniques sur l'allergie tuberculinique n'aboutissent pas à des conclusions concordantes. Si les réactions cutanées semblent légèrement diminuées, il n'est pas prouvé que les hormones puissent agir sur l'immunité elle-même.

5° Le but de la thérapeutique anti-inflammatoire doit tendre, non seulement à supprimer les signes fonctionnels et généraux de l'épanchement pleural, mais surtout à accélérer la résorption liquidienne et à éviter la symphyse pleurale résiduelle.

Faisant suite aux travaux de RAVINA sur la Butazolidine, de LINQUETTE sur la cortisone et d'EVEN sur l'ACTH, notre étude clinique porte sur vingt-trois pleurésies séro-fibrineuses aiguës de la période primo-secondaire traitées par un ou deux de ces trois anti-inflammatoires associés aux trois antibiotiques anti-tuberculeux et aux précautions d'usage.

6° Les quatorze traitements pyrazolés sont des échecs dans la proportion de 80 %, tandis que la cortisone par voie générale ou intra-pleurale, malgré des effets antithermiques et antalgiques favorables, accuse quatre échecs et deux accidents sur cinq malades soumis à son action.

7° A l'opposé, l'ACTH administré par voie intra-musculaire chez huit malades, permet la récupération d'une image thoracique normale dans 50 % des cas. Le pourcentage d'accidents est minime (12 %).

Mais c'est l'ACTH par voie intra-veineuse en perfusion lente de huit heures, à la dose de 10 mg et en cure de dix

jours, qui semble être la technique de choix en milieu hospitalier. Exempte de danger, elle totalise à son actif 78 % de succès parmi les neuf malades traités.

Un pneumothorax tenté chez quatre convalescents a permis de contrôler trois fois une liberté pleurale pratiquement normale.

8° Associé à la prophylaxie de la tuberculose et aux antibiotiques dont il paraît renforcer le pouvoir antimicrobien, le traitement corticotrope peut devenir la thérapeutique spécifique de toute sérite aiguë tuberculeuse s'il réduit la fréquence de la tuberculose pulmonaire postpleurale.

Cet espoir implique la surveillance prolongée des malades soumis à l'ACTH.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes ; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Le Doyen,
R. SIGALAS

Vu :
Le Président du Jury,
F. PIÉCHAUD

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 17 Novembre 1955.

Le Recteur,
E. DELAGE

BIBLIOGRAPHIE

1. Aguet et Favez. — « Emploi de la cortisone dans le traitement de certaines formes de la tuberculose pulmonaire » (*Journ. Méd. Leysin*, 1954, n° 1, p. 307).
2. Albeaux-Fernet (F.), Romani (J.-D.) et Güillon (J.). — « Un cas d'érythème noueux traité par cortisone » (*Presse Méd.*, 1954, **62**, n° 30, p. 627-629).
3. Anselmino (K.-J.), Hoffmann (F.) et Herold (L.). — « Uber das corticotrope Hormon des Hypophysenvorder Lappens » (*Klin. Wochnschr.*, 10 février 1934, **13**, p. 209-211).
4. Anthropol. — « Changements anatomiques produits chez la souris traitée par doses excessives de cortisone » (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1950, **73**, p. 262).
5. Aron (E.) et Neel (J.-L.). — « Traitement du rhumatisme articulaire aigu par la Phényl-butazone » (*Presse Méd.*, 1954, **62**, n° 58, p. 1192-1193).
6. Ashby (M.) et Grant (H.). — *Lancet*, 1955, Tome 268, p. 65.
7. Bacos (J.-M.) et Smith (D.). — « Effect of corticotropin, streptomycin and corticotropin-streptomycin on experimental bovine tuberculosis in rabbit » (*Am. Rev. of Tub.*, 1953, **67**, p. 201-211).
8. Baker (B.-L.) et Whitaker (W.-L.). — « Interference with wound healing by local action of adrenocortical steroïds » (*Endocrinology*, juin 1950, **46**, p. 544-551).
9. Baker (B.-L.), Ingle (D.-G.) et Li (Ch.). — « Growth inhibition in the skin induced by parenteral administration of adreno corticotropin » (*Anat. Rec.*, 1948, **102**, p. 313).

10. Ballabio (C.-B.), Sala (G.), Amira. — « Le indicazioni al trattamento locale delle pleuriti essudative con idrocortisone acetato » (*Minerva Medica*, 27 juin 1954, **45**, n° 51, p. 1839-1846).

11. Baudot (J.), Delaude (A.), Arlet, Moreau. — « Valeur de la streptomycine associée à la cortisone ou à l'ACTH sur la tuberculose expérimentale du cobaye » (*Rev. de la Tub.*, 1953, **17**, n° 3, p. 254).

12. Baudot (J.), Delaude (A.) et Barrié (P.). — « A propos du traitement médical des asthmes graves liés à la tuberculose » (*Toulouse Médical*, 1954, **55**, n° 5, p. 281).

13. Beck (J.-C.) et coll. — « Occurrence of peritonitis during ACTH administration » (*Canada Med. Ass. J.*, 1950, **62**, p. 423-426).

14. Belart (Walter). — « Examen des hémorragies dues à la Butazolidine » (Communication au VIII[e] Congrès intern. des maladies rhumatismales, 1953).

15. Belbenoit (Cl.) et Mesmacque (R.). — « Polysérite tuberculeuse d'allure évolutive : guérison par la cortisone » (*Presse Méd.*, 1953, **61**, n° 78, p. 1610).

16. Benstead (J.-G.). — « Deaths of two patients treated by Phenyl-butazone » (*Brit. Med. J.*, 28 mars 1953, **1**, p. 711-712).

17. Bertrand-Fontaine (M[me]) et Schneider (J.). — « Action favorable de la cortisone dans deux cas de septicémie à staphylocoques » (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1952, **68**, p. 1030-1041).

18. Bernard (E.) et Kreiss (B.). — « Action de la cortisone sur l'allergie tuberculeuse » (*Rev. de la Tub.*, 1951, **15**, n° 9, p. 802-808).

19. Bickel (G.), Chauvet (M.) et Chassot (C.). — « Tuberculose pulmonaire, diabète et cortisone » (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1955, **71**, n[os] 15-16, p. 543).

20. Bloch (R.-G.), Vennesland (K.) et Gurney (C.). — « The effects of cortisone on tuberculosis in the Guinea pig » (*J. Lab. and Clin. Med.*, juin 1951, **38**, n° 1, p. 133-147).

21. Boland (E.-W.). — « Emploi clinique de la cortisone, de l'hydrocortisone et de l'ACTH » (*J.A.M.A.*, 1952, **150**, p. 1281-1288).

22. Bonsnes (R.-W.) et White (A.). — « Fractionation of saline extracts of anterior pituitary tissue » (*Endocrino.*, 1940, **26**, p. 990).

23. Boyer (F.) et Chedid (L.). — « La cortisone dans les infections expérimentales de la souris » (*Ann. Inst. Pasteur*, 1953, **84**, p. 453-457).

24. Brygoo (P.-R.). — « Action de la cortisone sur l'intradermo-réaction tuberculinique et la prémunition par le B.C.G. » (*Presse Méd.*, 1953, **61**, n° 37, p. 768).

25. Bulkeley (W.). — « Meningites tuberculeuses traitées par ACTH et isoniazide » (*Brit. Med. Journ.*, 1953, n° 4846, p. 1127).

26. Burnin (J.-S.). — « Cortisone et Phényl-butazone : ressemblances et dissemblances » (*Gen. Pract.*, 1953, **8**, n° 5, p. 40).

27. Burns (T.-W.), Sayers (G.) et White (A.). — « Concentration of ACTH in the rat, porcine and human pituitary tissue » (*Endocrino.*, 1949, **44**, p. 439).

28. Busby (C.-L.), Shipp (J.-H.) et Harris (E.-B.). — « Apparition d'un ulcère gastrique chez un enfant traité par la cortisone et l'ACTH pour un rhumatisme articulaire aigu » (*J.A.M.A.*, 1952, **150**, p. 1431).

29. Cachin (M.), Pergola (F.) et coll. — « A propos du traitement des pleurésies séro-fibrineuses tuberculeuses par la cortisone » (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1954, **30**, n^{os} 13-14, P: 443-446).

30. Canetti. — « Le bacille de Koch dans la lésion tuberculeuse du poumon : l'allergie tuberculeuse chez l'homme » (*Edition Médicale*, Flammarion, Paris, 1946).

31. Catta (J.) et Mercier (A.). — « Le traitement de la tuberculose pleurale et pulmonaire associé aux antibiotiques » (*Le Poumon et le Cœur*, 1955, **11**, n° 6, p. 539-545).

32. Cavallero (C.) et Sala (G.). — « Cortisone et infection » (*Lancet*, 20 janvier 1951, **260**, n° 6647, p. 175).

33. Celso (P.-C.). — « La cortisona en las arachnoïditis » (*La Prensa Med. Argentina*, 1953, **40**, n° 29, p. 1882).

34. Chatonnier (F.) et Paturel (G.). — « A propos du traitement des exsudats par l'hydrocortisone chez les tuberculeux pulmonaires » (*J. de pneumo-phtisio. de l'Afrique du Nord*, 1955, **4**, n° 1, p. 39-43).

35. Chedid (L.), Boyer (F.) et Saviard (M.). — « Surrénales et infection » (*Ann. Inst. Pasteur*, 1952, **83**, p. 213-233).

36. Collip (J.-B.), Anderson (E.-M.) et Thomson (D.-L.). — « The adrenotropic hormon of the anterior pituitary lobe » (*Lancet*, 1933, **225**, p. 347).

37. Cosgriff (S.-W.) et coll. — « Hypercoagubility of blood associated with ACTH and cortisone therapy » (*Am. J. Med.*, décembre 1950, **9**, p. 752-756).

38. Coste (F.), Galmiche (P.) et Vic-Dupont. — « Action de l'ACTH et de la cortisone sur : *a*) la tuberculose expérimentale du cobaye ; *b*) l'allergie tuberculinique de l'homme et du cobaye » (*Rev. de la Tub.*, 1951, **15**, nos 7-8, p. 698-704).

39. Coste (F.), Pierre-Bourgeois, Galmiche (P.) et Vic-Dupont. — « A propos de deux cas de traitements par la cortisone et l'ACTH chez des malades tuberculeux » (*Rev. de la Tub.*, 1951, **15**, n° 9, p. 809).

40. Coste (F.), Pierre-Bourgeois, Galmiche (P.) et Piguet. — « Deux cas de tuberculose pulmonaire après traitement par l'ACTH et la cortisone » (*Presse Méd.*, 1952, **60**, n° 36, p. 775).

41. Coste (F.), Basset et Delaunay (A.). — « Sur l'effet anti-inflammatoire de la cortisone » (*C.R. Soc. Biol.*, 1951, **145**, p. 89).

42. Coste (F.) et Lequesne (M.). — « Troubles psychiques au cours de traitements par la cortisone » (*Rev. Rhumat.*, 1952, **19**, p. 814-819).

43. Coste (F.), Delbarre (F.) et Bourel (M.). — « Etude de quelques modifications biologiques produites par la Phényl-butazone » (Communication au VIIIe Congrès intern. des maladies rhumat., 1953).

44. Coste (F.) et Antoine (B.). — « Constitution explosive d'une tuberculose pulmonaire bilatérale au cours d'un traitement par la Phényl-butazone » (*Ligue Française contre le Rhumat.*, 13 octobre 1954).

45. Coste (F.), Antoine (B.) et Rampon (M^lle S.). — « Hémorragies digestives au cours de traitements par Phényl-butazone » (*Bull. et Mém. Hôp. Paris*, 11 février 1955).

46. Coste (F.), Cayla, Galmiche et Piguet. — « Cortisone, ACTH et infections » (*Ann. Méd.*, 1951, **52**, n° 8, p. 747).

50. Coste (F.) et coll. — « Mode d'action de la cortisone et de la corticostimuline hypophysaire dans les affections rhumatismales » (*Sem. Hôp. Paris*, 6 juin 1952, **28**, p. 1762).

51. Cowden. — *Trans. 10th adm. vet.*, 25 janvier 1951.

52. Crabbé (J.) et coll. — « Influence de l'ACTH et de la cortisone sur le développement de l'inflammation pleurale aseptique chez le lapin » (*C.R. de la Soc. de Biol.*, mai 1954, **148**, n^os 9-10, p. 1265).

53. Cumming (M.) et Bloom (W.-L.). — « Macrophage content of oil-induced peritoneal exudate in rats and rabbits » (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1950, **75**, p. 171-172).

54. Cumming (M.) et Hudgins. — « Influence de la cortisone sur la tuberculose expérimentale » (*Abstracts of the 47th Annal meeting nat. tub. ass.*, 18 mai 1951, p. 5).

55. Currie (J.-P.). — « Treatment of rheumatoïd arthritis with Butazolidin » (*Lancet*, 1952, **263**, p. 15-16).

56. Dal (C.) et Patrin (G.). — « La pleurésie exsudative traitée par le pyramidon et les anti-histaminiques » (*Geneesk. Gids.*, 1952, **30**, p. 485).

57. David-Chaussé (M.-F.). — « La Phényl-butazone » (*J. de Méd. de Bordeaux et du S.-O.*, janvier 1954, n° 1, p. 39).

58. Davis (T.-A.) et Zeller (M.). — « Apparition d'ulcères peptiques accompagnés de fortes hémorragies au cours d'un traitement à la cortisone par voie buccale » (*J.A.M.A.*, 1952, **150**, p. 31).

59. Delarue (J.). — « Anatomie pathologique de la tuberculose » (*Traité de Médecine*, Masson édit., Paris, 1951, t. III, p. 143-249).

60. Delaunay (A.). — La cortisone mérite-t-elle d'être considérée comme un agent pro-infectieux? » (*Presse Méd.*, 7 nov. 1951, **59**, n° 70, p. 1455).

61. Deparis (H.) et Sarrazin (A.). — « Sur le traitement précoce de la méningite tuberculeuse par l'ACTH et les antibiotiques par voie générale » (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1955, **71**, nos 11-12, p. 414).

62. Derbes (V.), Dent (J.), Weaven (D.) et Vaughan (D.). — « Réponse du test cutané tuberculinique à l'ACTH et à la cortisone dans la tuberculose du cobaye » (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, nov. 1950, **75**, p. 423).

63. Desvalles (P.). — *L'hormone anté-hypophysaire corticotrope est-elle un facteur d'aggravation ou d'amélioration de la tuberculose*? (thèse Paris, 1951, n° 919).

64. Doerner (A.), Naegele (C.-F.), Regan (F.-D.) et Cameron (G.-F.). — « The development of tuberculosis meningitis following cortisone therapy » (*Am. Rev. of Tub.*, nov. 1951, **64**, n° 5, p. 564-571).

65. Domenjoz (R.). — « Aspect pharmacologique de la Phénylbutazone » (*Int. Record. Med.*, 1952, **165**, p. 467-472).

66. Donzelot, Kaufmann et Castel. — « Efficacité de la cortisone dans deux cas d'endocardite infectieuse à hémoculture négative » (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1952, **68**, p. 57-59).

67. Dougherty (T.-F.) et Schneebeli (G.-L.). — « Rôle de la cortisone dans la régulation de l'inflammation » (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1950, **75**, n° 3, p. 854-859).

68. Doumer et coll. — « Tuberculose intestinale méconnue aggravée par l'ACTH » (*Presse Méd.*, 1952, **60**, p. 1265).

69. Ebert (R.-H.) et Barclay (W.-R.). — « Altérations dans la réaction des tissus conjonctifs causées par la cortisone *in vivo* » (*J. Clin. Invest.*, juin 1951, **30**, n° 6, p. 636).

70. Ebert (R.-H.). — « *In vivo*, observation on the effect of cortisone in experimental tuberculosis using the rabbit ear chamber technique » (*Am. Rev. of Tub.*, 1952, **65**, p. 64).

71. Even (R.), Sors (Ch.) et Trocmé (Y.). — « Indications et résultats du traitement des tuberculoses séreuses et de certaines tuberculoses pulmonaires par l'ACTH associé aux antibiotiques » (*Sem. Hôp. Paris*, 30 juillet 1954, **30**, nos 46-47, p. 2852-2859).

72. Even (R.), Sors (Ch.), Trocmé (Y.) et Sarrazin (A.). — « Traitement des pleurésies séro-fibrineuses tuberculeuses par l'ACTH » (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1954, **70**, nos 5-6, p. 137-149).

73. Even (R.) et Sors (Ch.). — « Traitement précoce de la méningite tuberculeuse par les antibiotiques et l'ACTH » (*Rev. de la Tub.*, 1955, **19**, no 3, p. 171).

74. Fabre (J.) et Falbiard (A.). — « Les œdèmes pyrazoliques » (*Sem. Hôp. Paris*, 30 janvier 1954, **30**, no 8, p. 1).

75. Fagraeus. — *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, suppl. 1952, **93**, p. 20.

76. Favez (G.). — « L'influence de l'ACTH et de la cortisone sur le développement de la tuberculose » (*Méd. et Hygiène*, Genève, janvier 1954, **257**, vol. 12, p. 1-3).

77. Favour (C.-B.). — « Effects of ACTH on pulmonary tuberculosis » (*New England J. Med.*, 1950, **242**, p. 820-822).

78. Fischel (E.). — « The relationship of adrenal cortical activity to immune reponse » (*Bull. New-York Acad. of Med.*, avril 1950, **26**, p. 255-260).

79. Forbes (J.). — « Du danger d'administrer l'ACTH aux malades souffrant d'un ulcère de l'estomac » (*Lancet*, 1952, **263**, p. 555-557).

80. Forestier (J.) et coll. — « Etude du comportement des rhumatismes chroniques soumis à la cortisone » (*Rev. du Rhumat.*, avril 1951, **18**, no 4, p. 167-176.

81. Fouquet (J.), Heimann (V.) et Teyssier. — « A quelle condition peut-on se dispenser d'un traitement intra-rachidien dans la méningite tuberculeuse de l'enfant? » (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1954, **70**, p. 1127).

82. Fred (L.), Levin (M.-H.), Rivo (J.-B.) et coll. — « Development of active pulmonary tuberculosis during ACTH and cortisone therapy » (*J.A.M.A.*, 15 sept. 1951, **147**, n° 3, 242-246).

83. Freeman (S.), Pershing (J.), Wang (C.-C.) et coll. — « Les effets de l'ACTH sur des malades porteurs de tuberculose pulmonaire » (*in* Mote J.-R.), *Clinical ACTH Conference : proceeding of first conference*, Philadelphie, The Blakiston C°, 1950, p. 509-521).

84. Fréour (P.), Serise (M.) et Bordas (M.). — « ACTH et Cortisone ont-elles un rôle à jouer dans le traitement de la tuberculose? » (*J. de Méd. de Bordeaux et du S.-O.*, octobre 1954, n° 10, p. 1168-1176).

85. Gaucher, Boulet et Gercourt. — « Hématémèse mortelle au cours d'un traitement par la Butazolidine » (*Ligue Franç. contre le Rhumat.*, 9 mai 1954).

86. Gaudin (G.) et Kuzell (W.). — « Aspects cliniques et physiologiques de la Phényl-butazone » (*Sem. Hôp. Paris*, 1953, **29**, p. 4243-4248).

87. Gennes (L. de). — « Les accidents de la cortisone et de l'ACTH » (*Presse Méd.*, 1955, **63**, n° 18, p. 359).

88. Germuth (F.-G.) et Ottinger (B.). — « Effets de la cortisone et de l'ACTH sur le phénomène d'Arthus » (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, août 1950, **74**, p. 815).

89. Gladston (M.), Weisenfeld (S.) et Benjamin (B.). — « Effets de l'ACTH sur une affection chronique des poumons » (*Am. J. Med.*, février 1951, **10**, n° 2, p. 166-181).

90. Granirer (L.-W.). — « Untoward effects of Phenyl-butazone » (*J.A.M.A.*, 1952, **150**, p. 1332).

91. Gray (S.-J.), Benson (J.-A.), Spiro (H.) et Reifenstein (R.-W.). — « Effects of ACTH and cortisone upon stomach » (*J.A.M.A.*, 1952, **148**, p. 1489).

92. Grivaux (M.). — « Action physiologique de la cortisone et de l'ACTH » (*Sem. Hôp. Paris*, 2 juin 1950, **26**, n° 41, p. 1980-1982).

93. Harris (S.) et Harris (T.-N.). — « Effects of cortisone on some reactions of hypersensitivy in laboratory animals » (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, mai 1950, **74**, p. 186-189).

94. Hart (d'A.) et Rees (R.). — « Effet aggravant de la cortisone sur la tuberculose de la souris » (*Lancet*, 23 sept. 1950. **259**, n° 6630, p. 391-395).

95. Harvier (P.), Coste (F.), Turiaf (J.) et coll. — « Le traitement des états de mal asthmatique grave par l'ACTH » (*J. Franç. Méd. Chirurg. Thorac.*, 1951, **5**, n° 2, p. 164-174).

96. Heilmayer (L.), Harwerth (H.-G.) et coll. — « La Butazolidine dans le traitement des hémopathies malignes » (*Arzneimittel-Forsch*, 1953, t. **3**, p. 161-175).

97. Heilmayer (L.). — *Münch. Med. Wschr.*, 24 avril 1954.

98. Hench, Kendall et coll. — « Effects of cortisone and ACTH on rheumatoïde arthritis » (*Proc. Staff. Meeting Mayo Clin.*, 13 avril 1949, **24**, p. 181 ; — *Arch. in Med.*, 1950, **85**, p. 545-666).

99. Herbert (P.-M.) et de Vries (J.-A.). — « Administration d'ACTH à des sujets normaux » (*Endocrino.*, mars 1949, **44**, n° 3, p. 259-273).

100. Hollander (G.-L.) et coll. — « Hydrocortisone and cortisone injected into arthritic joint » (*J.A.M.A.*, 29 décembre 1951, **147**, p. 1629-1635).

101. Houghton (L.-E.). — « Combined corticotropin therapy and chemo therapy in pulmonary tuberculosis » (*Lancet*, 20 mars 1954, **266**, n° 6812, p. 595-597).

102. Ingle (D.-J.). — « Tolerance of normal and adrenalectomized rats for cortisone acetate » (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, janvier 1952, **79**, p. 184-187).

103. Janbon (M.) et Bertrand (L.). — « Tuberculose aiguë méningée et adénosplénique au cours du traitement hormonal par ACTH de deux leucoses lymphoblastiques » (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1952, **68**, n° 14, p. 499).

104. Johnson (J.-R.) et Davey (W.). — « Cortisone, ACTH and antimicrobial therapy in tuberculosis in animals and man » (*Amer. Rev. Tub.*, 1954, **70**, n° 4, p. 623-636).

105. KELLY (M.). — « Butazolidine » (*Lancet*, 1952, **263**, p. 1084 ; *Brit. Med. J.*, 1953, **2**, p. 936).

106. KENDALL, MASON et coll. — « Chemical studies of the suprarenal cortex » (*Biol. Chem.*, juillet 1938, **124**, p. 1459).

107. KIERLAND (R.) et HINES (E.-A.). — « Cortisone and ACTH in treatment of scleroderma » (*J.A.M.A.*, 1952, **148**, p. 24).

108. KID (E.-G.), BOYCE (K.-C.) et coll. — « Etude clinique de la Phényl-butazone et de l'irgapyrine » (*Annals Rheumat. Diseases*, 1953, **12**, n° 1, p. 20-25).

109. KING (E.), JOHNSON (J.) et coll. — « Tuberculosis following cortisone therapy » (*J.A.M.A.*, 15 sept. 1951, **147**, n° 3, 238-241).

110. KLEINSCHMIDT (R.-F.) et JOHNSTON (J.-M.). — « Tuberculose miliaire chez un malade traité par la cortisone » (*Ann. of Int. Med.*, sept. 1951, **35**, n° 3, p. 694).

111. KLOTZ (H.-P.), GUEZ (A.) et MORIN (B.). — « Y a-t-il des indications exceptionnelles de la cortisone et de l'ACTH dans la tuberculose pulmonaire? » (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1954, **70**, nos 5-6, p. 150-153).

112. KLOTZ (H.-P.) et GUEZ (A.). — « Suites éloignées de quelques traitements par ACTH et cortisone dans les tuberculoses pulmonaires et pleurales » (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1955, **71**, nos 9-10, p. 361-380).

113. KUZELL (C.-W.), SCHAFFARZICK (W.) et coll. — « La Phényl-butazone dans le rhumatisme chronique et la Goutte » (*J.A.M.A.*, 1952, **149**, p. 729-734).

114. LAROCHE (Cl.). — « Discussion » (*Bull. et Mém. Soc. Med. Hôp. Paris*, 6 mai 1955).

115. LAURENT. — *Sem. Méd.*, 26 avril 1952, **16**, p. 33.

116. LAURIE (J.-H.). — « Cortisone et infection » (*Lancet*, 16 juin 1951, **260**, n° 6668, p. 1325).

117. LEBACQ et TIRZMALIS (Mlle). — « Le traitement des épanchements séro-fibrineux tuberculeux par l'ACTH » (*Rev. de la Tub.*, 1954, **18**, n° 9, p. 898-908).

118. Léchelle (P.), Chauvau (J.) et Cartier (R.). — « Evolution tuberculeuse chez un typhique traité par association cortisone-chloramphénicol » (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1955, **71**, nos 3-4, p. 84).

119. Lederer (J.), Mannes (P.) et coll. — « Emploi de l'ACTH dans le traitement de la tuberculose » (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1955, **71**, nos 7-8, p. 273-282).

120. Le Maistre (C.-A.), Thompsett (R.) et coll. — « Effects of ACTH and cortisone in patients with tuberculosis » (*Journ. of Clin. Invest.*, mai 1951, **30**, no 5, p. 445-456).

121. Le Maistre (C.-A.) et Thompsett (R.). — « Evolution des lésions tuberculeuses du cobaye sous l'effet de l'ACTH et de la cortisone » (*Amer. Rev. Tub.*, septembre 1951, **64**, no 3, p. 295-306).

122. Li (C.-H.), Evans (H.-M.) et Simpson (M.-E.). — « Adrenocorticotropic hormon » (*Journ. Biol. Chem.*, 1943, **149**, p. 413).

123. Lichwitz (G.), Hioco (D.) et Delaville. — « Stéroïdes hormonaux et réactions inflammatoires » (*Ann. endocrinol.*, 1951, **12**, p. 828-847).

124. Linquette (M.) et Bar (J.). — « Péricardite avec épanchement d'abord considérée comme rhumatismale et rapidement résorbée par ACTH et cortisone. Evolution vers une méningite tuberculeuse mortelle » (*Presse Méd.*, 1952, **60**, no 64, p. 1370).

125. Linquette (M.), Goudemand (M.) et Warot (P.). — « L'association hydrocortisone-antibiotiques dans les pleurésies séro-fibrineuses » (*Presse Méd.*, 1953, **61**, no 62, p. 1262).

126. Linquette (M.). — « Hydrocortisone dans la résorption des exsudats des sereuses » (*Presse Méd.*, 1954, **62**, no 1, p. 16).

127. Linquette (M), Goudemand (M), Warot (P,). — « *L'action de la cortisone sur les exsudats des sereuses d'origine* tuberculeuse » (*Presse Méd.*, 1954, **62**, no 8, p. 168).

128. Long (D.-A.) et Miles (A.-A.). — « Opposite action of thyroïde and adrenal hormons in allergie hypersensibility » (*Lancet*, 1951, **260**, p. 492-495).

129. Long (D.-A.) et Spensley (P.-C.). — « Spécificité de la cortisone et de l'hydrocortisone dans la sensibilité décroissante à la tuberculine chez le cobaye » (*Lancet*, 1954, **266**, n° 6813, p. 645-647).

130. Long (J.-B.) et Favour (C.-B.). — « The ability of ACTH and cortisone to alter deloyed type bacterial hypersensitivity » (*Bull. John. Hopkins Hosp.*, septembre 1950, **87**, n° 3, p. 186-202).

131. Louyot (P.), Jeanblanc (J.) et Gaucher (A.). — « L'activité thérapeutique de la Butazolidine en rhumatologie » (*Rev. Méd. Nancy*, janvier 1954, **79**, p. 34).

132. Lucherini (T.) et Cecchi (F.). — « La Butazolidine dans la thérapeutique antirhumatismale » (*Minerva Medica*, 1953, **44**, n° 1, p. 16).

133. Lurie (M.-B.) et coll. — « Constitutional factors in resistance to infection : effects of cortisone on pathogenis of tuberculosis » (*Science*, mars 1951, **113**, n° 2931, p. 234-237).

134. Mach (R.-S.). — « Interview cortisone, ACTH et infections » (*Instantanés Médicaux*, 16 décembre 1950, n° 13, p. 326).

135. Mach (R.-S.). — « Indications, contre-indications et dangers des traitements à l'ACTH et à la cortisone » (*Schweiz. Med. Wschr.*, 17 février 1951, **81**, n° 7, p. 155).

136. Marchal (G.), Duhamel (G.) et coll. — « Nouveaux cas d'association de maladie de Hodgkin et de tuberculose : action de l'ACTH et de la cortisone » (*Le Sang*, 1954, n° 1, p. 71-78).

137. Marchal (G.) et Duhamel (G.). — « Tuberculose terminale dans les hémopathies malignes traitées par ACTH et cortisone » (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 29 octobre 1954, **70**, p. 991).

138. Marie (J.) Cruciani (Christiane). — « ACTH et cortisone en pédiatrie » (*Presse Méd.*, 4 juin 1952, **60**, p. 829-834).

139. Martin (E.), Milhaud (G.) et Doret (J.). — « Analyse chromatographique de l'hyperamino-acidurie consécutive à l'administration de cortisone » (*Ann. d'Endocrinol.*, 1951, **12**, p. 779-787).

140. Martin (H.), Cumming (M.) et Hidgind (P.-C.). — « The influence of cortisone and streptomycine on experimental tuberculosis in the albino rate » (*Am. Rev. of Tub.*, 1952, **65**, 596).

141. Meyer (A.-H.), Kinsell (L.-W.) et Parson (R.-J.). — « ACTH, PAS et streptomycine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire » (*Am. Rev. of Tub.*, 1952, **66**, n° 5, p. 542).

142. Michaël (M.), Cumming (M.) et Bloom (W.-L.). — « Influence de la cortisone sur l'évolution de la tuberculose chez le rat albinos » (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, novembre 1950, **75**, p. 613-616).

143. Michotte (L.). — « Action de la Phényl-butazone dans la polyarthrite chronique évolutive » (*Acta Physiothérap. Rheumatol. Belgica*, 1953, n° 8, p. 5-10).

144. Milliez (P.), Dreyfus (B.) et Himbert (J.). — « Maladie de Hodgkin. Radiothérapie massive. Méningite tuberculeuse foudroyante au cours d'un traitement par cortisone » (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, octobre 1954, **70**, p. 943).

145. Minet, Linquette, Goudemand et coll. — « Effets symptomatiques remarquables de la cortisone dans un cas de péricardite tuberculeuse » (*Presse Méd.*, 1951, **59**, p. 1137).

146. Molomut (N.), Spain (D.-M.) et coll. — « Effet de la cortisone sur la rate des souris » (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, mars 1950, **73**, p. 416).

147. Moon (H.-D.). — « Preparation and biological assay of adrenocorticotropic » (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1936, **35**, p. 649).

148. Morand (G.), Fresnaud (H.) et Wullaert (P.). — « Sur un cas de polysérite « B » traitée par l'ACTH » (*Soc. de Méd. Militaire Franç.*, février 1955, n° 2, p. 36).

149. Moreau (R.), Cler (R.) et Peral (M.). — « Hématémèse grave et prolongée au cours de traitements par la Phénylbutazone » (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 11 février 1955, **71**).

150. Morgan (T.-E.) et Wanzer (S.-M.). — « The effect of cortisone and streptomycin on experimentally induced pulmonary tuberculosis in rabbits » (*J. Bact.*, 1954, **67**, p. 257-263).

151. Paraf (J.) et Desbordes (J.). — « Cortisone, ACTH, tuberculose » (*Presse Méd.*, 1951, **59**, n° 11, p. 206).

152. Paraf (J.), Paraf (Madeleine) et Rapaud (G.). — « A propos du traitement de la méningite tuberculeuse chronique » (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, novembre 1954, **70**, p. 1165).

153. Peebles-Brown (R.-A.) et Currie (J.-P.). — « Butazolidine » (*Lancet*, 1952, **263**, p. 682).

145. Peloux de Saint-Romain (du). — *Influence des thérapeutiques modernes sur l'évolution de la pleurésie séro-fibrineuse tuberculeuse de l'adulte jeune* (thèse Lyon, 1954, n° 114).

155. Perles (L.) et coll. — « Accidents digestifs de la Butazolidine » (*Rev. du Rhumat.*, 1953, **20**, p. 419-421).

156. Perreau, Fresneau et Bouvelot. — « Arachnoïdite spinale dans la méningite tuberculeuse : guérison par l'ACTH » (*Presse Méd.*, 1954, **62**, n° 47, p. 1002).

157. Pestel (M.) et Ravina (A.). — « Action de certains dérivés pyrazolés sur les symptômes généraux et fonctionnels de la pleurésie séro-fibrineuse et de la tuberculose pulmonaire » (*Presse Méd.*, 1953, **61**, n° 39, p. 805-807).

158. Pestel (M.) et Ravina (A.). — « La part des processus inflammatoires non spécifiques dans l'évolution des lésions tuberculeuses. Leur influence sur une conception nouvelle de traitement » (*Presse Méd.*, 1954, **62**, n° 37, p. 775).

159. Pierre-Bourgeois, Vic-Dupont et coll. — « ACTH, cortisone et tuberculose » (*Rev. de la Tub.*, 1952, **16**, nos 10-11, p. 907-939).

160. Polley (H.-F.) et Mason (H.-L.). — « Rheumatoïd arthritis : effects of certain steroïds » (*J. A. M. A.*, 1950, **143**, 1474-1481).

161. Popp (C.-G.), Ottosen (P.) et coll. — « Cortisone and pulmonary tuberculosis » (*J.A.M.A.*, 1951, **147**, p. 241).

162. Prunty (F.-T.-G.). — « Recrudescence de tuberculose dans un lupus érythémateux disséminé traité par l'ACTH et la cortisone » (*Proc. Roy. Soc. Med.*, avril 1952, **45**, n° 4, p. 171).

163. Quiring (E.) et Staub (H.). — « 5-mg-ACTH. Thérapie » (*Helvetia Medica Acta*, 1954, **21**, p. 459-463).

164. Ragan (C.), Crokoest (A.-W.) et Boots (R.-H.). — « Effect of ACTH on rheumatoïd arthritis » (*Amer. J. Med.*, 1949, **7**, p. 741-750).

165. Ragan (C.), Howes et coll. — « Effect of cortisone on production of granulation tissue in rabbit » (*Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.*, 1949, **72**, p. 718-721).

166. Ragazzini. — « Modification de l'évolution de la tuberculose expérimentale du cobaye traitée par la cortisone, la streptomycine et l'association cortisone-streptomycine » (*Riv. Clin. Ped. L.*, juillet 1952, **50**, p. 451-469).

167. Ravina (A.), Pestel (M.) et coll. — « Application des substances anti-inflammatoires au traitement des maladies infectieuses » (*Presse Méd.*, 1954, **62**, p. 1265-1267).

168. Ravina (A.), Pestel (M.) et coll. — « Les propriétés antithermiques et anti-inflammatoires de la Phényl-butazone et de l'amidopyrine-phényl-butazone » (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 30 octobre 1954, **70**, p. 869-875).

169. Reichstein (Th.). — *Concours Médical*, 14 avril 1951, **15**, p. 1341.

170. Reinmuth (O.-M.) et Smith (D.-T.). — « Action de l'ACTH sur la pneumonie par inoculation de tuberculine dans le poumon de lapins sensibilisés » (*Amer. Rev. of Tub.*, novembre 1951, **64**, n° 5, p. 508).

171. Rivoire et coll. — « 17-cétostéroïdes et tuberculose » (*Presse Méd.*, 1950, **58**, p. 764).

172. Romani (J.-D.). — « Contribution à l'étude de l'action des corticoïdes anti-phlogistiques sur la dynamique des processus inflammatoires » (*Sem. des Hôp. Paris*, 26 mai 1954, **30**, p. 2148).

173. Rossner (A.). — « Uber die Behandlung der Pleuritis exsudativa mit Irgapyrin » (*Medizinische*, 1952, p. 829-830).

174. Saulnier (G.) et Bonenfant (J.-L.). — « Tuberculose aiguë au cours d'une leucémie aiguë traitée par l'ACTH » (*Laval Méd.*, décembre 1951, **16**, p. 1337-1345).

175. Scalfi (G.-F.) et Rossa (G.). — « Emploi de l'ACTH et de la cortisone en phtisiologie » (*Ann. del villagio sanatoriale di Sondalo*, sept.-oct. 1954, **2**, n° 5, p. 425-433).

176. Scherf (D.). — « Le pyramidon et le métabolisme de l'eau » (*Klin. Wschschr.*, 13 juin 1931, **10**, p. 1110-1114).

177. Scott (K.-G.) et coll. — « Effect of Butazolidine upon the fate in the rat » (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1953, **82**, n° 1, p. 150-152).

178. Seifter (J.), Baeder (D.-H.) et Begany (A.-J.). — « Influence of hyaluronidase and Steroïds on permeability of synovial membrane » (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, novembre 1949, **72**, p. 277-282).

179. Seze (S. de), Ryckewaert (A.) et Levernieux (J.). — « Effets et indications de la Phényl-butazone en rhumatologie » (*Sem. Hôp. Paris*, 22 juin 1954, **30**, p. 2565-2567).

180. Seze (S. de) et Levernieux (J.). — « La Phényl-butazone en rhumatologie » (*Presse Méd.*, 1954, **62**, n° 10, p. 203-205).

181. Shane (S.-J.) et Clifford-Riley. — « Le traitement de la méningite tuberculeuse par les antibiotiques associés à la cortisone » (*New-England J. of Med.*, 1953, **249**, p. 830).

182. Sheldon (W.-H.), Cummings (M.-M.) et Evans (L.-D.). — « Echec de l'ACTH ou de la cortisone pour supprimer les réactions allergiques cutanées dans la tuberculose des cobayes » (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, novembre 1950, **75**, p. 616-618).

183. Shields (W.-E.) et coll. — « Peptic ulcer following administration of Butazolidin » (*J.A.M.A.*, 1953, **152**, p. 28-30).

184. Shulman (J.). — « Butazolidine » (*Lancet*, 1952, **263**, p. 887-888).

185. Siguier (F.), Zara (M.), Welti (J.-J.) et coll. — « Bronchopneumonie tuberculeuse terminale succédant au traitement par la cortisone d'une lupo-érythémato-viscérite maligne » (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, juin 1951, **67**, nos 23-24, p. 930-938).

186. Siguier (F.), Zara (M.), Perles (L.) et coll. — « Les accidents digestifs graves dus à la Phényl-butazone » (*Sem. Hôp. Paris*, 1953, **29**, p. 3659).

187. Simonel (A.), Antoine (B.) et coll. — « Pleurésie séro-fibrineuse et médications anti-inflammatoires » (*Soc. de Méd. Militaire Franç.*, février 1955, **49**, no 2, p. 33).

188. Smadel (J.-E.), Ley (H.-L.) et coll. — « Treatment of thyphoïd fever with cortisone and chloramphenicol » (*Ann. of Int. Med.*, janvier 1951, **34**, p. 1-9).

189. Smith (P.-E.). — « Hypophysectomy and a remplacement therapy » (*Anat. Rec.*, 1930, **45**, p. 205).

190. Soliani (F.). — « Cortisone, ACTH et tuberculose » (*Minerva Medica*, 11 juin 1952, **1**, no 47, p. 1272-1275).

191. Solotorovsky (M.), Gregory (F.-G.) et Stoerck (H.-C.). — « Echec de la protection par vaccination consécutive au traitement par la cortisone de souris tuberculinisées » (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1951, **76**, p. 286).

192. Sors (Ch.) et Trocmé (Y.). — « Le traitement des pleurésies séro-fibrineuses tuberculeuses par l'ACTH » (*Rev. de la Tub.*, 1954, **18**, no 3, p. 167 ; *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1954, **70**, nos 5-6, p. 137).

193. Sors (Ch.), Roujeau (J.), Trocmé (Y.) et Testard (R.). — « Indications et résultats du traitement des tuberculoses séreuses et de la tuberculose pulmonaire par l'ACTH associé aux antibiotiques » (*Rev. de la Tub.*, 1954 **18**, no 6, p. 522-543).

194. Sourdat (P.). — *ACTH, cortisone et tuberculose, à propos de quelques observations cliniques* (thèse Paris, 1952, n° 643).

195. Spain (D.) et Molomut (N.). — « Effets de la cortisone sur le développement des lésions tuberculeuses chez le cobaye et leurs modifications par un traitement streptomycinique » (*Amer. Rev. Tub.*, octobre 1950, **62**, n° 4, p. 337-344).

196. Spiro (H.-M.), Reifenstein (R.-W.) et coll. — « Effect of ACTH and cortisone upon uropepsin excretion » (*J. Labor. Clin. Med.*, 1950, **35**, p. 899-910).

197. Sprague (R.-G.). — « Cortisone and ACTH » (*Am. J. of Med.*, 1951, **10**, p. 567).

198. Steinbrocker, Berkowitz et coll. — « Butazolidin in arthritis and other paniful musculoskeletal disorders » (*J.A.M.A.*, 1952, **150**, n° 11, p. 1087-1092).

199. Stephens (C.-A.-L.), Yoeman (E.-E.) et coll. — « Benefits and toxicity of Phenyl-butazone in rheumatoïd arthritis » (*J.A.M.A.*, 1952, **150**, p. 1084-1086).

200. Stoerk (H.-C.). — « Inhibition of the tuberculin reaction by cortisone in vaccinated Guinea pigs » (*Fed. Proc.*, 1950, **9**, p. 345).

201. Taubenhaus (H.) et Amromin (G.-D.). — « Effects of hypophysis, thyroïd, sex steroïds and adrenal cortex upon granulation tissue » (*J. Lab. Clin. Med.*, 1950, **36**, p. 7-18).

202. Thorn (G.-W.) et coll. — « A test for adrenal cortical insufficiency » (*J.A.M.A.*, 1948, **137**, p. 1005).

203. Thorn (G.-W.) et coll. — « Clinical usefulness of ACTH and cortisone » (*New-England J. of Med.*, 1950, **242**, p. 783-793).

204. Thorn (G.-W.). — « Measurement of adrenal cortical function » (*J. Clin. End. Med.*, 1953, **13**, n° 5, p. 614).

205. Thygeson (Ph.) et Fritz (N.). — « Cortisone in the treatment of phlyctenular-kerato conjonctivitis » (*Amer. J. of Ophtalm.*, mars 1951, **34**, p. 357).

206. Tompsett (R.), Le Maistre (Ch.) et Muschenheim (C.). — « Effets de l'ACTH sur la tuberculose pulmonaire humaine » (*J. Clin. Invest.*, juin 1950, **29**, n° 6, p. 849).

207. Trocmé (P.), Chedal (J.) et Papagos. — « Le traitement des pleurésies séro-fibrineuses tuberculeuses par l'ACTH » (*Rev. de la Tub.*, 1954, **18**, n° 3, p. 253).

208. Turiaf (J.). — « Le traitement moderne de l'asthme » (*Rev. du Prat.*, 1951, **1**, n° 6, p. 353).

209. Turiaf (J.). — « ACTH, cortisone et tuberculose » (Suppl. à la *Revue du Prat.*, 1951, **1**, n° 5, p. 1455).

210. Turiaf (J.) et Blanchon (P.). — « Pleurésies aiguës à éosinophiles traitées par la cortisone » (*Rev. du Prat.*, 1954, **4**, n° 6, p. 510).

211. Turiaf (J.), Marland (P.) et Lockhart (A.). — « Tuberculose pulmonaire et cortisone » (*Rev. de la Tub.*, 1954, **18**, n^{os} 7-8, p. 774-777).

212. Vic-Dupont. — « De l'emploi de l'ACTH et de la cortisone chez les tuberculeux » (*Rev. de la Tub.*, 1954, **18**, n^{os} 7-8, p. 772-774).

213. Vignon (G.) et coll. — « La Phényl-butazone en rhumatologie » (*Rev. Lyon. de Méd.*, 30 mars 1954, n° 6, p. 3).

214. Waldman (M.). — *Contribution à l'étude du traitement des épanchements pleuraux par l'ACTH* (thèse Paris, 1954, n° 438).

215. Walker (B.). — « Tuberculose miliaire dans un cas de lupus érythémateux disséminé traité par l'ACTH » (*Proc. Roy. Soc. Med.*, avril 1952, **45**, n° 4, p. 167-168).

214. Warembourg (H.) et Guilluy (Fr.). — « Corticothérapie et tuberculose pleuro-pulmonaire » (*Presse Méd.*, 1955, **63**, n° 11, p. 215).

217. Weimer. — « Comparative effect of ACTH and cortisone on experimental tuberculosis » (*Amer. Rev. of Tub.*, 1953, **68**, p. 31).

218. White. — *Harvey Lectures*, 1947-1948, **43**.

219. Wilhelmi (G.). — « Uber die Retardwirkung von Dioxo-Diphenyl-Butyl-Purazolidine auf verschiedene Pharmaca insbesondere Analgetica » (*Helv. Physol. Acta*, 1952, **10**, p. 33-35).

220. Wilhelmi (G.) et Domenjoz (R.). — « Etude comparative sur l'action des corps pyrazolés et des anti-histaminiques sur les diverses inflammations expérimentales » (*Arch. Internat. Pharmacodyn. et Thérap.*, 1er janvier 1951, **85**, p. 120-143).

221. Wilhelmi (G.). — « Action anti-inflammatoire de la cortisone, de l'ACTH et des pyrazolones » (*Medizinische*, 1952, p. 1591-1595).

222. Williot (J.) et Cuché (M.). — « L'acétate d'hydrocortisone en pneumologie » (*Bruxelles Médical*, 13 mars 1955, **11**, p. 533).

223. Woodward (T.-E.) et coll. — « Treatment of typhoïd fever with cortisone » (*Ann. of Int. Med.*, 1951, **34**, p. 10-19).

224. Worms (R.), Albanary (C.) et Gougis (M.). — « Granulie pulmonaire à forme suffocante traitée avec succès par la cortisone » (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1954, **70**, p. 935).

225. Zagury (D.). — *La cortisone et l'hormone anté-hypophysaire corticotrope favorisent-elles la tuberculose ?* (thèse Paris, 1951, n° 1116).

TABLE DES MATIÈRES

Introduction 13

Historique et Documentation 15

La Butazolidine 15

L'ACTH et la Cortisone 27

ACTH et Cortisone ont-elles une action aggravante sur la tuberculose 31

Action Biologique de l'ACTH et de la Cortisone sur l'organisme 63

Etude clinique 78

Observations 79

Résultats thérapeutiques 117

Interprétation. Protocole de traitement 135

Conclusions 153

Bibliographie 157

IMPRIMERIE SAMIE
21-23, RUE TEULÈRE
BORDEAUX

Dépôt légal 15.560 4e trimestre 1955